



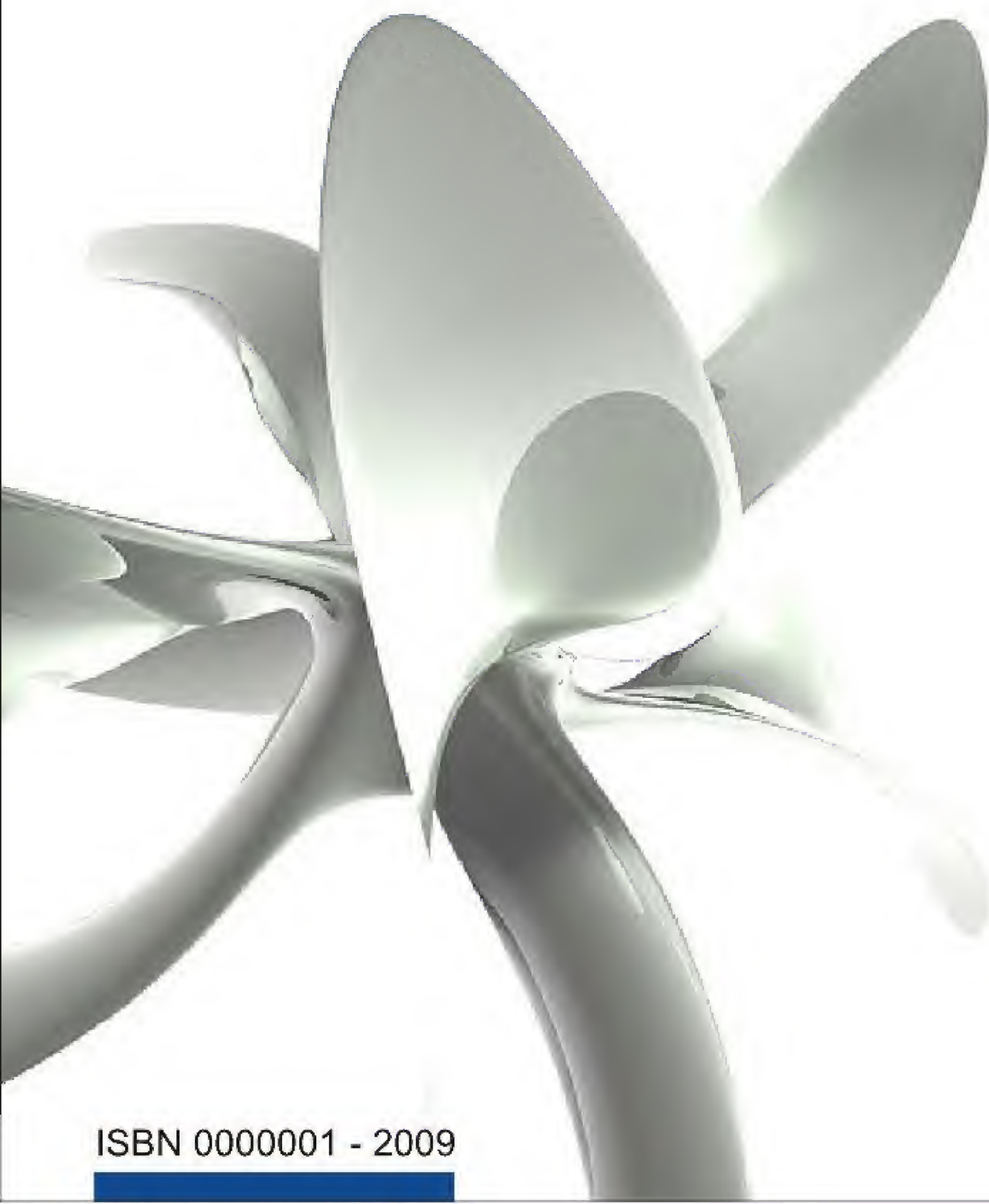
# Edition Scientific Research

University of Prishtina

Lutfi Alia

Suzana Manxhuka-Kerliu

## ANATOMIA PATOLOGJIKE 1



2009

ISBN 0000001 - 2009

UNIVERSITETI I PRISHTINËS  
FAKULTETI I MJEKËSISË

LUTFI ALIA  
SUZANA MANXHUKA KERLIU

# ANATOMIA PATOLOGJIKE

(PJESA E PËRGJITHËSHMË)

1

Prishtinë 2009





## TRYEZA E LËNDËS

### I. PJESA E PËRGJITHËSHME

<b>Mirënjohje .....</b>	<b>5</b>
<b>Parathënia (Prof Marcella CINTORINO) .....</b>	<b>7</b>
<b>Hyrje .....</b>	<b>9</b>
<b>KAPITULLI 1</b>	
<b>Vështrim i përgjithshëm mbi anatominë patologjike .....</b>	<b>13</b>
<b>KAPITULLI 2</b>	
<b>Dëmtimet e qelizës, përshtatja qelizore, vdekja qelizore .....</b>	<b>29</b>
<b>Dëmtimet e lëndës ndërqelizore.</b>	
<b>KAPITULLI 3</b>	
<b>Çrregullimet hidroelektrolitike dhe hemodinamike .....</b>	<b>121</b>
<b>KAPITULLI 4</b>	
<b>Inflamacioni akut dhe kronik .....</b>	<b>177</b>
<b>KAPITULLI 5</b>	
<b>Ripërtritja, riparimi indor, rigjenerimi, shërimi dhe fibroza .....</b>	<b>229</b>
<b>KAPITULLI 6</b>	
<b>Sëmundjet imunitare .....</b>	<b>251</b>
<b>KAPITULLI 7</b>	
<b>Sëmundjet genike .....</b>	<b>317</b>
<b>KAPITULLI 8</b>	
<b>Sëmundjet neoplazike (tumoret) .....</b>	<b>357</b>
<b>KAPITULLI 9</b>	
<b>Sëmundjet e mjedisit dhe çrregullimet e ushqyerjes .....</b>	<b>449</b>
<b>KAPITULLI 10</b>	
<b>Sëmundjet infektive .....</b>	<b>507</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>581</b>
<b>Treguesi analitik i lëndës .....</b>	<b>589</b>





## PARATHËNIA

T'i japish studentit të sotëm një tekst me keto dimensione dhe për një disiplinë të rëndësishme formuese profesionale dhe shkencore si anatomia patologjike, është një ndermarrje jo e lehtë. Ndërthurja e kerkesave klasike në kuadrin nozografik, pershkrimi i demtimeve në profilin e patologjisë së përgjithëshme e të ndara sipas organeve dhe keto të dhena, t'i kompletosh me informacionin e gjere të studimit të indeve, qelizave e molekulave, që ka ofruar progresi shkencor në vitet e fundit, mund të rrezikonte t'i largohesh objektivit themelor, formimit bazë profesional të studentit, sipas synimeve didaktike të parashikuara në planet dhe programet e formimit të mjekut dhe të operatorit shëndetësor.

Hartimi i një teksti të tillë voluminoz e me nivel, kërkon aftësi sinteze e arsyetim në zgjedhjen e informacionit shkencor, që duhet të përfshihet në një liber universitar, por nga ana tjetër kërkon kujdes të ruhen kufijt dhe niveli i përvetësimit të kësaj materie nga ana e studentit, brenda kohës që lejon programi didaktik i anatomisë patologjike. Keto prova të vështira, autorët Lutfi Alia dhe Suzana M. Kerliu i kanë kapërcyer profesionalisht me sukses.

Botimi i tekstit të anatomisë patologjike, pjesë e përgjithëshme, është dëshmi e pasionit dhe e disiplinës profesionale e shkencore të autoreve për të përballuar kërkesat dhe nivelin, që shtrën didaktika dhe mjekësia bashkëkohore, të cilat në këtë liber prezantohen në lidhje ideale, si kordon umbilikal i shkencës së anatomisë patologjike, me praktiken mjekësore. Deshiroj të shtoj, se kam pasur fatin dhe nderin të punoj me Prof Lutfi Alia, ta njoh nga afër në një periudhë të gjatë kohe si bashkëpunues kerkimesh shkencore në Departamentin e Anatomisë Patologjike dhe të Onkologjisë të Universitetit të Sienës. Ky bashkpunim, me ka ndihmuar ta njoh e të vlerësoj cilësitë, aftësitë, impenjimin në punë, seriozitetin dhe dedikimin në disiplinën e anatomisë patologjike, që në të dy kemi zgjedhur ta kultivojmë si profesion, por kam njohur dhe dhunti të "fshelura", që e prezantuan para nesh, një poet delikat e shkrimtar me ndjeshmëri të lartë.

Kur Prof Alia më tregoi se në bashkpunim me Prof Suzana Manxhuka-Kerliu kishin përfunduar librin e ma solli për recension, u befasova, por dhe u gezova, që se bashku arritën të konkretizojnë këtë impenjim të madh. Pasioni e perkushtimi ndaj disiplinës së anatomisë patologjike, janë dëshmi të pakundershtueshme, që kanë shërbyer si terren për punën këmbëngulëse profesionale e shkencore të autoreve, për ta kurorëzuar me sukses këtë veper didaktike me frymëmarrje të gjere. Të gjitha keto rrethana më nxisin të shpreh të vlefshme idene e kultures mbare europiane, që këtu konkretizohet në emër të një discipline fundamentale mjekësore. Botimi i tekstit të Anatomisë Patologjike, nga një profesor shqipëtar që jeton në Itali, në bashkpunim me një kolege kosovare, është një ndihmesë e vlefshme për të shkurtuar largësitë gjeografike, për të shembur ndarjet dhe për të thyer skepticizmin tradicional të bashkëpunimit shkencor ndëreuropian.

Botimi i këtij teksti, do të ndikojë dhe për të shembur diferencat e paragjykimet dhe për të krijuar ura ideale lidhjeje e kooperimi ndërmjet dy kombeve tona, që janë të ndara vetëm nga një trakt i ngushtë deti. Uroj kolegët Lutfi Alia dhe Suzana M. Kerliu, që ky tekst të bëhet objekt qendrorë studimi nga studentët e Fakulteteve të Mjekësisë, të pasohet me pjesën speciale dhe ashtu si e meriton, të ndihmojë në formimin me njohuri profesionale e shkencore bashkëkohore, të mjekëve të rinj dhe të profesionistëve të shëndetit të Kosovës.

**Prof. Marcella CINTORINO (MD, PhD)**





## HYRJE

Përgatitja profesionale dhe shkencore e studentëve gjatë viteve të studimit në fakultetin e mjekesise, mbështetet e nderthuret në një varg disiplinash, që i ofrojnë mjekteve të ardhshëm jo vetëm njohuri baze profesionale, por edhe artin e shkencës për të mbrojtur e forcuar shëndetin dhe jetën e njeriut. Një ndër disiplinat themelore në formimin e mjekut është dhe anatomia patologjike, shkencë, që i perkushtohet studimit të bazave patologjike të sëmundjeve. Nga një disipline fundamentale morfologjike në kuptim klasik, sot anatomia patologjike ka fituar tiparet shkencore morfofunktionale në studimin e modifikimeve strukturale të indeve e organeve deri në nivel molekular, duke bërë realitet postulatën Morganiën: *“identifikimin me metoda “anatomike” jo vetëm të vendit, por dhe të shkaqeve të sëmundjeve”*. Ky progres, e ka shndërruar anatominë patologjike në shkencë aplikative pranë shtrimit të sëmurit, ku kontribuon në diagnozën e hershme, në kontrollin e ecurisë, të mjekimit dhe në parandalimin e sëmundjeve.

Arritjet shkencore në disipinën e anatomisë patologjike, kanë modernizuar dhe procesin didaktik, duke kontribuar në zgjerimin e thellimin e vizionit të përgatitjes profesionale të mjekut, me synim të paisët me aftësi e kompetenca mjekësore, për të përballuar sfidat e progresit shkencor bashkëkohor. Pra, të behesh e të punosh mjek në mijëvjeçarën e tretë, do të thotë të kesh formim baze profesional dhe në nivel shkencor. Natyrisht, studimi i mjekesise nuk mbaron me marrjen e diplomes, por vazhdon gjatë tërësive profesionale. Prof William Osler, i keshillonte mjekët e sapo diplomuar, me një sentencë, që tingëllon aktuale dhe në realitetin e sotëm: *Të dashur kolegë! Krahas urimeve më të mira për diplomën dhe sukseseve në profesion, duhet t’i u jap dhe dy lajme: një të mirë e një të keq. Lajmi i mirë është: brenda një dhjetëvjeçari pune, gjysma e atyre që keni mësuar do të kapërcehen në aspektin shkencor e kështu ju do t’i harroni. Lajmi i keq është: askush nuk do të jetë në gjendje të vlerësojë sa do të jetë kjo gjysëm”*.

Ketë profeci të Sir William Osler, sot e shohim të konkretizuar në nivelin, që kanë arritur shkencat mjekësore dhe anatomia patologjike në veçanti, sidomos si e sa reflektohen njohuritë e reja shkencore në procesin didaktik, me tekstet baze e ndihmëse universitare, që janë në dispozicion të formimit profesional e shkencor të mjekteve të ardhshëm.

Nga bilanci i këtyre arritjeve, na krijohet mundësia të prezantojmë një varg pa fund argumentash, që deshmojnë se është reduktuar në mënyrë drastike koha e vjetërimit të koncepteve mjekësore, që aktualisht zëvendësohen nga vërshimi i zbulimeve të reja shkencore, që e kanë revizionuar gjerësisht si teorinë dhe praktiken mjekësore.

- Sot në botë, në një vit, publikohen mbi 2 milion artikuj, në rreth 20 000 revista mediko-shkencore, që shpreh globalizimin e informacionit shkencor mjekësor.

- Informacioni profesional dhe shkencor, i shpërndarë nepermjet internetit, sot arrinë në kohe reale të mjeku specialist dhe të mjeku i baze, çka konfirmon thënien e Franc Ribekos: *“shkencë nuk është prone e askujt, ajo i përket të gjithëve”*.

- Çdo ditë komunikohen rezultate e prova të reja, madje nuk mbyllet java pa një zbulim të ri në genetikë e në biologjinë molekulare, sidomos në fushën e studimit të neoplazive malinje, ku janë arritur rezultate inkurajuese, duke krijuar mundësi të reja diagnostike dhe kritere të reja kurimi për këto sëmundje.

- Është modernizuar e zgjeruar teknologjia diagnostike, sidomos ajo jo invazive. Në këtë kuader dhe telemjekësia po kontribuon në rritjen e aftësive diagnostike dhe kurative të sëmundjeve.



- Jane ne progres te perditshem e ne perfeksionim teknikat e nderhyrjeve kirurgjikale, te transpalantit te organeve dhe te indeve, sidomos studimet mbi qelizat staminale, qe kane hapur perespektiva te reja per kurimin e semundjeve.
- Patologjia, ne pak dekada eshte ndryshuar rrenjesisht e gjithnje e me shume po zbaton protokolle terapeutik me perdorim medikamentesh te reja me te fuqishem e me rezultative, qe kane ndikuar si ne ne kurimin e shume semundjeve, ashtu dhe ne permiresimin e cilesise se jetes te semureve.
- Sot mjekesia po konfrontohet me koncepte, qe rrjedhin nga studimet ne fushen ekonomise sanitare, per sigurimin e burimeve financiare ne mbeshtetje te sherbimit shendetesor, por dhe ne vleresimin e raportit kosto / perfitim te terapive, te teknikave diagnostike e te nderhyrjeve kirurgjikale te aplikuar.
- Ritmet e shpejta dhe niveli i larte i zhvillimit te mjekesise, kane revizionuar e zgjeruar fushen e veprimit dhe menyren e nderhyrjes te mjekut, duke perfshire ne trajtim te semundjeve dhe ndikimin e kushteve mjedisore, stilin e jetes, gjendjen sociale te pacientit, respektimin dhe garantimin e te drejtave themelore per mireqenie shendetesore te popullates.
- Ndryshime te thella jane bere ne fuqizimin e edukimit shendetesore dhe ne modalitetet per te plotesuar kerkesat e shumta shendetesore te semureve dhe te subjekteve te shendoshe, per t'i u pershtatur ndryshimit te skenareve te jetes se sotme teper intensive, te zhurmeshme e te rremujshme, qe kane ndikuar dhe ne transformimin e menyres tone te menduarit.
- Progresi i shkencave mjekesore, sot ka reformuar e modernizuar dhe didaktiken, e cila krahas formimit profesional e shkencorë, realizon dhe edukimin humanitar te mjekut te ardhshem, per te kryer me dinjitet e me kompetenca misionin fisnik te mbrojtjes e forcimit te shendetit te popullit, duke e konsideruar subjektet e shendoshe dhe te semuret, persona dhe jo raste klinike.

Ne dekadën e fundit, progresi i shkencave mjekesore, ka influencuar aq sa ne me pak se 5 vjet pas diplomimit ne mjekesi, shume njohuri te fituara ne vitet e studimit ne fakultet te vjeterohen, madje braktisen nga vershimi i zbulimeve e reja shkencore mjekesore e bioteknologjike. Te behesh mjek i mire, sot kerkon formim me nivel shkencor, kerkon te jesh i informuar ne menyre konstante me njohurite bashkekohore dhe t'i zbatosh ato ne praktiken mjekesore. Rikujtojme se arti i praktikës është konkretizim i parimeve te teorive shkencore te mjekesise dhe zbatimi me cilesi e me profesionalitet i mjekesise eshte art dhe shkencë, qe dine ta realizojne me mjeshtri vetem mjekët, qe kane formim cilesor, qe ecin me ritmet e kohes dhe qe formohen e perditesohen ne vazhdimesi me njohuri te reja shkencore. Kush perdor librat, arrine te rendi me ritmet e progresit.

Megjithë volumin masiv dhe nivelin e larte, qe ka arrijt informacioni shkencor, tekstet univeristare nuk e kane humbur aktualitetin, perkundrazi, per t'i u pergjigjur nivelit e ritmeve te kohes, sot eshte pershpjettuar ripunimi dhe ribotimi i tyre, duke i dhene studentit elementet baze, me rol themelor ne formimin profesional dhe shkencor. Mungesa e nje teksti universitar i anatomise patologjike per studentet e mjekesise te Kosoves dhe parimet e Deklarates se Bolonjes (1999) per njesisimin e didaktikes me kerkimet shkencore, na nxiten te punojme dhe te botojme kete tekst, qe eshte frut i pervojes tone disavjeçare ne didaktike dhe ne veprimtarine kerkimore shkencore.

Botimi i tekstit “Anatomia patologjike – pjesa e përgjitheshme”, është një nismë, qe i bashkangjitet tradites ne lëmin e anatomise patologjike shqiptare e ne menyre te posaçme, eshte respekt dhe nderim per pedagoget tane te shquar: Prof Pellumb Bitri, autori i shume teksteve e monografive dinjitoze dhe themeluesi e drejtuesi per disa dekada i katedres te Anatomise Patologjike te Universitetit te

Tiranes dhe Prof Ashim Maloku, themeluesi dhe drejtuesi i katedres te Anatomise Patologjike te Universitetit te Prishtines.

Me botimin e ketij teksti universitar, shlyejme edhe detyrimet morale, profesionale, shkencore e didaktike ndaj studenteve, qe me impenjimin, entuziazmin e pasionin rinor, na kane frymezuar ne veprimtarine tone pedagogjike e shkencore.

Ne veçanti, i shprehim falenderimet e mirenjohje recensenteve, Prof. Marcella Cintorino (Drejtore e Departimentit te Anatomise Patologjike dhe te Onkologjise, Fakulteti i Mjekesise dhe Kirurgjise, Universitetit i Sienes - Itali) dhe Prof. Adem Limani (Drejtori i Klinikes te Otorhinolaringologjise, te Fakultetit te Mjekesise, Universiteti i Prishtines), per vleresimet dhe mbeshtetjen profesionale, qe na ofruan ne hartimin dhe botimin e tekstit.

Pershendesim me respekte koleget kosovarë, dhe italianë per inkurajimin e vazhdueshem e te singertë.

Falenderime te posaçme i drejtojmë dy familjeve tona, qe perjetuan me perkushtim dhe tolerance shembullore intensitetin e punes tone, duke na krijuar kushte te favorshme, per perfundimin e ketij teksti shumë te deshiruar.

**Autorët**

## 1. VËSHTRIM MBI ANATOMINË PATOLOGJIKE

*"Sëmundjet kërkojnë të lëndojnë jetën,  
mjekët ndërhyjnë energjikisht, që të mos rrojë vdekja".*

**Anatomia patologjike** është një ndër shkencat themelore të mjekësisë, që i perkushtohet studimit të bazave patologjike të sëmundjeve, të shkaktuara nga ndërhyrja e agjentave të shumtë dëmtues.

Anatomia patologjike studion (logos) biologjinë e organizmit të njeriut i cili vuan (pathos), pra studion një biologji të tronditur nga sëmundja, që përfaqëson shëndetin e lënduar, të shprehur me pamundësi, dhimbje, lengim e invaliditet, që mund të çojë në pasoja skajore, vdekjen e organizmit.

**Objekti** i anatomisë patologjike është studimi i ndryshimeve strukturale e funksionale dhe i pasojave të krijuara nga stimujt dëmtues, që veprojnë mbi qelizat, indet, organet dhe organizmin në teresi; pra studion bazat morfologjike të sëmundjeve, si lindin, cilet janë e si veprojnë shkaktaret, çfarë mekanizma patogenegetike ndërhyjnë në zhvillimin e dëmtimeve morfologjike; cila është ecuria natyrale e dëmtimeve strukturale dhe funksionale, fazat e zhvillimit e perfundimi i sëmundjeve, efekti i tyre mbi gjendjen e shëndetit dhe të jetës të individit, të familjes dhe të shoqërisë. Në zhvillimin e gjendjeve patologjike dhe të sëmundjeve në organizmin e njeriut, janë të pakta ato ndryshime biokimike e dëmtime strukturale, që mund të shfaqen "ex novo".

**Shëndeti** përbën thelbin e jetës, ndërsa sëmundja përfaqëson jetën e ngushtuar në lirinë e veprimtarisë së saj biologjike dhe shoqërore. Organizata Botërore e Shëndetësisë e ka perkufizuar shëndetin: *"mireqenie teresore fizike, mendore dhe shoqërore, që nuk konsiston në mungesën e sëmundjes e të lëngimit, por që kushtëzohet dhe nga faktore biologjike e psikologjike, që nuk e ndryshojnë sferën e normalitetit anatomo-fiziologjik të organizmit të njeriut"*. Kur një person është i prekur e vuan nga një sëmundje, kjo do të thotë, që shëndeti i tij është lënduar, por ekzistenca e sëmundjes nuk e privon atë nga aktiviteti biologjik e shoqëror, paqka se lengimi i krijon kufizime.

Shëndeti, apo statusi "normal", apo statusi "fiziologjik" i organizmit të njeriut, mbahet në ekuilibër nga një mori mekanizmash komplekse të proceseve jetësore të *homeostazës*, që e bëjnë organizmin të funksionojë në harmoni në mikromjedisin e brendshëm e në raport me mjedisin e jashtëm biologjik dhe shoqëror.

Homeostaza e ruan ekuilibrin jetësor me anë të funksioneve metabolike dhe me një varg reaksionesh përshtatëse, që zhvillon organizmin kundër agjentëve dëmtues (të brendshëm e të jashtëm), që synojnë të ndryshojnë ekuilibrin ekzistues. Në të njëjtën mënyrë si në i përshtatemi jetës në këto bote të pëtershme, intensive, tepër të ndërlikuar e në ndryshim të vazhdueshëm, kësaj dhe qelizat, indet, organet dhe organizmi në teresi, përshtaten për të mbijetuar në kushtet e një mjedisi të brendshëm, që është i ndryshuar nga aktiviteti i sëmundjes.

Qelizat, indet, organet dhe sistemet e organeve, për të mbetur jetësore, reagojnë e kundërpergjigjen ndaj stimujve dëmtues, ndryshojnë dhe i përshtaten kushteve të reja, duke krijuar një gjendje dhe nivel të ri homeostaze, e cila dhe pse e modifikuar, përfaqëson reaksione komplekse mbijetëse në nivelin e mikromjedisit dhe në raport me makromjedisin, duke garantuar vazhdimësinë e jetës.

**Sëmundja**, fillon e zhvillohet kur stimujt dëmtues, të jashtëm e të brendshëm, e lëndojnë organizmin, ose me sakte e kapërcejnë kapacitetin e kundër reagimit të organizmit dhe kur aftësitë mbrojtëse dhe përshtatëse janë harxhuar deri në atë masë, sa homeostaza e ndryshuar i cenon kufijt e normës. Kësaj gjendje shprehen



me dentime ne qelize, ne ind dhe ne organizmin ne pergjithesi. Bazat e semundjes jane dentimet morfologjike dhe funksionale te indeve, qe e kane permbysur homeostazen, qe e lendojne perkohesisht ose per kohe relati-visht te gjate shendetin, madje mund te arrijne edhe ta nderpresin parakohe jeten.

Shumica e semundjeve provokojne dentime organore, qe shprehen e diagnostikohen klinikisht dhe verifikohen morfologjikisht, por nuk mungojne rastet, qe ndonje semundje te shprehet ne menyre atipike. Larmishmeria e shprehjes klinikomorfologjike te semundjeve, nuk e pengon mjekun klinikist, qe me pervojen profesionale shkencore e praktike dhe me ndihmen e analizave laboratorike e te kompleksit te instrumentave diagnostike (invazive e jo invazive), t'i individualizojne me precizion dentimet, te formuloje diagnozen e ta kuroje semundjen.

Ekzistojne dhe raste teper te rralla, madje te vecanta, ku nuk arrihet te shihen dentimet morfologjike te semundjes, qe me pare ishte e konfirmuar klinikisht si shkak i vuajtjes te subjektit, madje dhe si shkak i vdekjes. Ne kete rast, klinika nuk ka korespondentin morfologjik, o me sakte ne ekzaminimin makro e mikroskopik, anatomo patologu nuk arrine te gjejne dentimet morfologjike pergjegjese te shprehjes klinike te semundjes. Shembull paradigmatic eshte hypokalemia e avancuar, me pasoja dentimet biofizike dhe biokimike te fashikujve nervore te zemres, qe shkaktojne aritmiine kardiake vdekjeprures. Mund te ndodhi, qe disa dentime indore te mos zbulohen nga anatomopatologu, pasi nuk kane pasur kohe te konsolidohen e te manifestohen, si ndodh ne vdekje te papritur nga nekroza akute iskemike e miokardit. Pavaresisht nga keto perjashtime, anatomia patologjike perfaqeson disiplinen baze te mjekesise moderne, eshte nje pasuri shkencore e konsoliduar ne kohe dhe ne permbajtje per studimin e semundjeve dhe e integruar me sukses ne ndihme te klinikes.

Anatomia patologjike aktualisht eshte shkence pararoje jo vetem ne fushen e metodologjive e te teknikave te avancuara gjithnje e me shume te sofistikuara, qe aplikon ne hulumtimet shkencore te semundjeve, por dhe ne nivelin e tavolines autoptike, ku kryhet autopsia tradicionale. Progresi tekniko shkencor i anatomise patologjike ne vitet e fundit, ka ndikuar te rritet sasia dhe permbajtja e informacionit, qe mjeku anatomopatolog i dhuron klinikes, duke realizuar bashkepunim efektiv dhe aplikim ne klinike te njohurive shkencore.

Qellimi final i anatomise patologjike nuk eshte vetem formulimi i diagnozes morfologjike, por dhe integrimi ekzekutues ne sistemin shendetesor te nje sistemi te gjere informacioni shkencor, qe synon te rrise eficiencen ne parandalimin, diagnostikimin e hershem dhe kurimin e semundjeve, qe prekin e invalidizojne njerezimin.

**Studenti i mjekësisë**, nepermjet studimit te shkences te anatomise patologjike, fiton njohuri shkencore rreth thelbit te semundjes dhe gradualisht kupton se dentimet morfologjike te indit dhe te organit perfaqesojne jo vetem substratin morfologjik, por perbejne dhe origjinen nga e marrin zanafillen shenjat klinike dhe alteracionet kimiko-biokimike, qe identifikohen ne ecurine e semundjes me ane te analizave te shumta laboratorike dhe ekzaminimeve instrumentale.

Njohja e koncepteve bashkekohore shkencore mbi natyren e ndryshimeve strukturale, qe krijon semundja, e ndihmojne mjekun, te kuptoje e te interpretojte kompleksin e manifestimeve klinike, te formuloje nje diagnoze te sakte e te aplikojte mjekimin e pershtatshem e rezultativ. Nje mjek kirurg, ne se njeh modifikimet morfologjike ne nje organ te semure, do te jete ne gjendje te nderhyje e te heqi ate pjese te demtuar, qe do t'i garantoje rikthimin e shendetit te semurit. Mjeket radiologe, ekografista dhe ata qe ekzaminojne me rezonance magnetike, me tomografi aksiale te kompiuterizuar, me shintigrafi dhe me teknika te tjera te

rafinuara, arrijne të shikojnë brenda në trupin e njeriut e në këto mënyra kryejnë një lloj “autopsie” in vivo, por për të interpretuar në mënyra korrekte imazhet, duhet të njohin e të jenë të familiarizuar si me kuadrin normal të organit, ashtu dhe me karakteristikat morfologjike të sëmundjes.

Ecure e mendimit shkencor, progresi i anatomisë patologjike në zbatimin e teknikave e të metodologjive kerkimore-shkencore, kanë ofruar njohuri të reja në interpretimin e sëmundjes. Sot koncepti sëmundje (*morbus*) është përpunuar, zgjeruar e saktësuar shkencërisht, duke përkufizuar një gjendje fiziopatologjike e morfologjike, ku shprehja klinike përfaqëson vetëm një *epifenomen*, çka do të thotë se shenjat klinike, janë manifestim i demtimeve të mirfillta morfologjike në inde dhe në organe, të krijuara nga shkaktoret e sëmundjes. Këto koncepte kanë orientuar, që mjekimi të drejtohet jo vetëm kundër shkaktoreshve përgjegjës, por dhe për rikonstruktimin e indit e organit të dëmtuar. Duke analizuar bazat morfologjike të sëmundjeve, anatomia patologjike studion dëmtimet strukturale dhe shmangiet funksionale, që zhvillohen në organet e kësaj e orienton dhe ndihmon klinikistin të nderhyjë me mjekim, për korrigjimin e gjendjes dhe shërimin e demtimeve indore e organore. Në raste ekstreme, dëmtimet organore mund të jenë të rënda, të pakthyeshme dhe në këto rrethana sëmundja e nderpret jetën, duke u bërë përgjegjëse e vdekjes të sëmurit.

**Vdekja (mors, exitus letalis)**, është nderpreja brutale dhe e pakthyeshme e jetës, që ndodh si pasoje e ndalimit tërësor të funksioneve kardioqarkulluese dhe respiratore, me rezultat hypoksine, që çon në ndalimin e aktivitetit jetësor të qelizave të trurit, e më pas, gradualisht të organeve të tjera dhe së fundi në tërësi të organizmit. Nga ky interpretim lind dhe pyetja: *çfarë është vdekja në vetvete?* Në pamjen e parë përgjigjia na duket e thjeshtë, por në realitet është komplekse dhe e nderlikuar. *Vdekja është përfundimi natyral i çdo procesi biologjik jetësor, ose e përmbledhur në paradoks do të thotë: çdo gjë që nuk vdes, nuk jeton.*

Vdekja, si natyrale dhe patologjike, nuk është një fenomen i menjehershëm, por kundërshtuar është një proces dinamik i zhvilluar në vazhdimësi, është proces progresiv, me ecure precipitoze të shëndetit, që ishte lënduar deri në atë pikë, sa nderhyrjet terapeutike bëhen të padobishme për ta shpëtuar jetën. Kur tërësia e demtimeve qelizore, indore e organore bëhen të pakthyeshme, atëherë i sëmurit në mënyrë të pashmangeshme, pëson *vdekjen biologjike*. Në realitet, është mjeku klinikist dhe jo anatomo patologu, ai që konstaton e konfirmon vdekjen e pacientit. Kur mjeku klinikist ndodhet para një subjekti, që i kanë ndaluar të rrahurat e zemrës, i është nderprerë funksioni respirator, por hypoksia është ende e kthyeshme, sepse nuk ka arrijt të demtojë rëndë sistemin nervor qendror, atëherë ai ka kohë të nderhyjë për ta rikthyer jetën, ta reanimojë të sëmurin, i cili në këto rrethana ndodhet në kushtet e *vdekjes klinike*.

Koha që rrjedh nga vdekja klinike deri në vdekjen biologjike, dëshmon për ekzistencën potenciale të proceseve jetësore, të cilat dhe në gjendjen e vuajtjes më të thellë, mund të rikthehen. Ky interval kohe, i gjatë për pacientin dhe i shkurtër për mjekun, do të thotë se ende nuk ka ndodhur vdekja dhe se mund të nderhyhet për t'i rikthyer jetën. Mbi këto parime është themeluar dhe ka bërë progres të madh *shkenca e reanimacionit*, që në dekadat e fundit ka shpëtuar me mijëra jete njerezore, pra i ka rikthyer në jete të sëmurët në gjendje të rëndë, që sipas mjekesive klasike konsideroheshin të vdekur. Këto arritje janë argument i fuqishëm për t'i u kundërvënë prirjeve të tepërta, që e pranojnë apriori aplikimin e eutanazisë në të sëmurët terminalë. nderhyrja terapeutike reanimatore synon rikthimin e funksioneve kardiorespiratore, që ta shpëtojnë trurin dhe organet e tjera jetësore nga gjendja e hypoksise. Kur këto përpjekje janë kryer me



vonese dhe kur demtimet indore e organore jane te renda e te pakthyeshme dhe kur elektroencefalograma rezulton e sheshtë per 24 ore, vetem atehere mjeku klinicist mund te thote se pacienti ka pesuar *vdekje cerebrale*.

Edhe pasi subjekti deklarohet i vdekur, shume inde e disa organe si lekura, veshkat, miokardi, qelizat muskulatures se skeletit, melçia, zorret etj, vazhdojne ende te funksionojne. Nga pikpamja biologjike, ky eshte nje argument, qe konfirmon se vdekja nuk eshte akt i menjehershëm, por nje proces qe rrjedh ne kohe, qe zhvillohet gradualisht e me ecuri ne faza te njepasnjeshme, çka perben nje rezerve potenciale te proceseve jetesore, qe ka revizionuar konceptet filozofike e biologjike mbi jeten e vdekjen. Edhe pse ekziston nje diference e madhe ndermjet konceptit te jetes se individit dhe konceptit te indeve e organeve ende te gjalla ne nje subjekt te vdekur, fakti qe disa inde e ruajne per nje kohe relativisht te gjate aktivitetet jetesore, kane ndihmuar te krijohet nje shkence bashkekohore e suksesshme e me perspektiva, qe eshte teknika e konservimit te indeve e organeve dhe kirurgjia e transplantit. Krijimi i bankave te indeve dhe organeve, si dhe rezultatet inkurajuese te konfirmuara nga kirurgjia e transplantit, e kane rritur domosdoshmerine e bashkpunimit te anatomopatologut me klinicistin, sepse per te dy ka rendesi te njohin stadin evolutiv dhe kushtet e vdekjes te pacientit, ne menyre qe te justifikohet jo vetem marrja e organit, konservimi i tij ne kushte te pershtatshem, por te garantohet pranimi dhe funksionimi afat gjate i organit te transplantuar ne subjektin jetesor. Duke vleresuar rolin e anatomise patologjike ne progresin e shkencave mjekesore dhe te transplantit te organeve ne veçanti, e vlen te rikutojme ate qe shkruan Shakespeare ne aktin final te Mbretit Lir: "*O, let him pass! He hates him. That would upon the rack of this tough world, stretch him out longer.*"

Me studimin e substratit morfologjik te semundjeve, qe lendojne shendetin e njeriut, me diagnozen e proceseve patologjike baze dhe te nderlikimeve, te cilet se bashku shkaktojne vuajtje te organizmit dhe invaliditet fizik e intelektual, si dhe e impenjuar ne kryerjen e autopsise per te studiuar shkakun e vdekjes te subjektit, anatomia patologjike permbush detyra me rendesi klinike, shkencore dhe deontologjike, qe per studentin e mjekesise e per mjekun klinicist, perfaqesojne bazen ku "*Vdekja mëson jetën - Mors vitae docent*".

**Studimi i sëmundjes** nga anatomia patologjike, bazohet ne kater drejtime themelore: *etiologjia*, studion shkaqet, qe nderhryjne ne zhvillimin e semundjeve; *patogeneza*, i dedikohet studimit te mekanizmave e te fazave qe kalon semundja; *modifikimet morfologjike*, studion ndryshimet strukturale te zhvilluara ne inde e organe dhe pasojat funksionale te krijuara nga demtimet, te cilat jane terreni qe shprehin shenjat klinike dhe alteracionet kimiko-biologjike qe peson organizmi.

**Etiologjia.** Eshte pjesa e anatomise patologjike, qe i perkushtohet studimit te shkaqeve te semundjeve. Agjentet shkaktarë te brendshem e te jashtem, pasi lendojne qelizat, indet dhe organet, e trondisin rëndë homeostazën, duke çuar ne zhvillimin e demtimeve morfologjike, qe perbejne substratin e semundjeve. Identifikimi i shkakut eshte me rendesi per diagnozen, kurimin dhe per parandalimin e semundjeve. Shkaktaret pergjegjes te semundjeve, grupohen ne dy kategori::

a. *Shkaqe genike*, perfaqesojne nje grup faktoresh te brendshem, qe krijojne anomali ne strukturen dhe ne mekanizmin e replikimit te DNA-s, qe ne rrethana te caktuara, jane pergjegjes per lindjen e zhvillimin te individit te nje grupi semundjesh, qe zoterojne aftesine te trasmetohen me rruge genike brezave pasardhes. Faktoret me natyre genike implikohen dhe ne shume semundje te provokuara nga agjente mjedisore, fakt qe sugjeron se mjedisi i jashtem influencon ne menyre te përcaktuar ne shfaqien dhe zhvillimin e sëmundjeve genike.



b. *Shkaqe te jashteme (ekzogjene)*, apo shkaqet e fituara te semundjes, jane te shumellojshem dhe shprehin veprimin agresiv te faktoreve mjedisor mbi organizmin e njeriut. Sipas natyres mund t'i klasifikojme ne shkaqe biologjike, fizike, kimike dhe psikologjike (stress-et).

Identifikimi i shkaqeve te jashtem perben nje fazë te rendesishme ne rolin e mjekut, sepse ndihmon te percaktohet diagnoza e semundjes, te kuptohet thelbi i dukurive patologjike, te percaktohet mjekimi i pershtatshem, kriteret e reabilitimit te semurit dhe te organizoje parandalimin e semundjeve. Kesisoj, mykobakteri i TBC eshte faktor etiologjik specifik, pergjegjes vetem i semundjes se tuberkulozit dhe kur identifikohet ne peshtymen e nje subjekti, ose ne biopsi, keto te dhena morfologjike e ndihmojne mjekun te percaktojë diagnozen e sakte dhe mjekimin e pershtatshem per kette semundje.

Ekzistenca e nje shkakut te vetem per semundjen, koncept qe rrodhi nga zbulimi i shkaktareve te semundjeve infektive, nuk vlen ne menyre te mjaftushme dhe nuk mund te aplikohet si argument per etiologjine e semundjeve ne pergjithesi. Ne semundjet e fituara gjate jetes dhe te shkaktuara nga disa faktore patogenë, ka rol dhe predispozicioni i organizmit, aftesia per te reaguar ndaj agjenteve demtues. Dihet se jo te gjithë individet, qe bien ne kontakt me bakteriet, zhvillojne te njejten semundje. Ne disa individa, p.sh streptokoku shkakton angina purulente, ne te tjere endokardit bakterial, ndersa ne individa te tjere zhvillon enterokolite. Efekti veprues i shkaktarit dhe mekanizmat morfopatogenetike te zhvillimit te semundjes, jane komplekse dhe te ndervarura mes tyre.

**Patogenza.** Studion modalitetet e zhvillimit te semundjeve, vargun e ngjarjeve e te demtimeve qe provokon shkakтари, mekanizmat, fazat e ecurise te demtimeve, reaksionet me te cilat organizmi reagon kunder agjentit demtues. Studimi i ketyre mekanizmave komplekse fillon nga çasti i hyrjes te shkaktarit dhe shperthimi i vargut te stimuljve paresor, vazhdon me fazat e demtimit ne inde e organe, me nderlikimet e tyre dhe me shenjat e shprehjes se semundjes, deri ne sherim.

Ne shume semundje, ku shkakтари nuk eshte ende identifikuar, ose nuk eshte i perkufizuar mire, njohja e mekanizmave morfopatogenetike, e ndihmon klinicianin per diagnozen dhe terapine e pershtatshme, duke e nderprere ecurine e procesit patologjik. Ne studimin e patogenezes se semundjeve, duhet te qartesohet diferenca qe ekziston ndermjet *morbus* (semundje) dhe *sindromit*, ku ky i fundit nuk ka nje substrat morfologjik preciz, qe te konsiderohet i lidhur me shkakun, pasi ne fakt eshte efekt i vete semundjes. Mjafton te kujtojmë sindromet qe rrjedhin nga çrregullimet genike, ato qe shprehen me keqformime dhe defekte enzimmatike te lindura, me defekte imunitare, endokrine dhe metabolike, per te argumentuar faktin qe koncepti i patogenezes, sot i ka kapercyer kufijt tradicionale ne studimin e semundjes nga anatomia patologjike. Mekanizmat biokimike, ndryshimet strukturale dhe i funksioneve molekulare te qelizës, jane ne themel te demtimeve morfologjike dhe pikerisht studimi i ketyre mekanizmave eshte bere objekt kerkimesh te thella per shkencat biologjike ne pergjithesi dhe per anatomine patologjike ne veçanti.

Numeri i semundjeve, qe prekin njeriun, eshte shume i madh, ndersa mekanizmat patogenetike, qe nderhyjne ne zhvillimin e tyre eshte i kufizuar. Shume semundje zhvillohen me te njejta mekanizma patogenetike, çka ka diktuar studimin e tyre te grupuar, por ekzistojne dhe semundje, qe zhvillohen me mekanizma te ndryshem, madje provokohen nga shkatarrë te ndryshem.

Krahas studimit te modaliteteve te lindjes e te zhvillimit te semundjes, patogenezja studion edhe kushtet individuale-konstitucionale te organizmit te njeriut, qe favorizojne veprimin e shkaktarit dhe zhvillimin e demtimeve indore. Per te



kompletuar fizionomine patogenetike të sëmundjes, studiohet dhe predispozicioni e mos funksionimi i mekanizmave përshatësë e mbrojtës të organizmit, çka sugjeron se sëmundjet varen dhe nga seksi, mosha, nutricioni, kushtet sociale e mjedisore, influencat psikopatologjike, madje dhe nga terapia, që jo rrallë bëhet shkak për sëmundjet jatrogene.

**Dëmtimet morfologjike.** Anatomia patologjike, me studimin e proceseve morfologjike, që karakterizojnë dhe që përbejnë thelbin e sëmundjes, verifikon natyrën e dëmtimeve strukturale dhe funksionale, që peson qeliza, indi, organi ose sistemi i organeve të lënduara nga agjentet patogenë. Dëmtimet morfologjike, në përgjithësi shprehen me karakteristika tipike për çdo sëmundje, çka ndihmon të individualizohen dhe kështu përbejnë një instrument të vlefshëm për diagnozën e sëmundjes. Identifikimi i substratit të sëmundjes nga anatomo patologu, bazohet në studimin e indeve e të lëngjeve të marra në organet e sëmurë.

Procedurat për diagnozën e dëmtimeve morfologjike, në vitet e fundit janë zgjeruar e fuqizuar me teknika të sofistikuar, që ndihmojnë për zbulimin e dëmtimeve deri në strukturat subqelizore. Kështu arritje e ndihmojnë anatopatologun të studiojë jo vetëm në mënyrë statike natyrën e dëmtimeve indore, por dhe *dinamiken* e tyre, duke kontribuar në verifikimin e ecurisë natyrore të lëzimeve, të prirjeve për *kronicizim* të dëmtimeve fillestare të sëmundjes; në identifikimin e *nderlikimeve* të mundshme, që rrjedhin nga patologjia paresore; në vlerësimin e rezultateve të mjekimit për *shërimin* e sëmundjes; në përcaktimin e *shkakut* të *vdekjes*, në rastet kur dëmtimet në kompleks janë bërë të pakthyeshme.

**Ndërvarësia kliniko-morfologjike.** Dëmtimet morfologjike të sëmundjes kanë gjurmët e veta në çdo organ që lendojnë. Me këtë rrethane shpjegohet fakti, se shenjat klinike, që manifeston i sëmurë, i përgjigjen natyrës e rëndesës të dëmtimeve, shkallës së shtrirjes, karakterit të nderlikimeve që krijojnë, duke u shprehur me shenja të veçanta e të përgjithëshme dhe me sindroma, që e ndihmojnë mjekun klinikist të vlerësojë, të rindertojë kuadrin morbos dhe të diagnostikojë sëmundjen. Varesia ndërmjet dëmtimeve morfologjike dhe të shprehjes kliniko-biokimike të sëmundjes, dëshmon se anatomia patologjike nuk bazohet vetëm në interpretimin e fakteve të verifikuara në autopsi, por është shkencë ekzakte dhe dinamike e integruar, e aplikuar në klinike, pranë dhe në ndihmë të sëmurit.

## 1.1. METODAT E STUDIMIT TË ANATOMISË PATOLOGJIKE.

Metodat bashkekohore të studimit nga anatomia patologjike, përfshijnë një kompleks të gjere aktiviteteve shkencore, teknike e metodologjike, që nuk bazohen vetëm në autopsinë e subjektit të vdekur, por orientohen në studimin e mënyrave të diagnostikimit të sëmundjeve në subjektet e gjalla me biopsi, me citologji, biologji molekulare, në kultura indore dhe me eksperimente në kafshë, që kanë mundësuar hetimin e kurimit të sëmundjeve, që lendojnë shëndetin e individit, të kolektivit e të shoqërisë. Metodat kryesore të studimit morfologjik janë:

### 1.1.1 Biopsia.

Biopsia është term i përgjithshëm teknik dhe metodik, që përmbledh kompleksin e procedurave klinike dhe të ekzaminimeve morfologjike (makroskopike e mikroskopike) të kryera intra-vitam mbi një ose disa fragmente indore, që mjeku klinikist i merr me ndërhyrje invazive në organizmin e pacientit dhe që studiohet nga anatomo patologu për qëllime diagnostike e shkencore. Biopsia prej shumë kohësh është shndërruar në metode routine, me aplikim masiv në klinike, madje është bërë i pashterur punë e gjithmonë në rritje, si për klinikën, ashtu dhe për

anatomine patologjike. Marrja e fragemeteve indore për t' u nënshtuar ekzaminimit histopatologjik, realizohet me disa tipe biopsie:

**Biopsia me heqie**, realizohet me heqien e plote të një mase, që përmban në teresinë e vet, demtimin e identifikuar klinikisht në sipërfaqen e jashtme të organizmit. Shembull është heqia me ndërhyrje kirurgjikal i një nishani, i një verruke në lëkurë, ose i një polipi në mukozën e hundës, të bronkeve, të zorrës, që i dërgohen anatomopatologut për t' u ekzaminuar e për të precizuar diagnozën.

**Biopsia me prerje**, bazohet në marrjen e një fragmenti nga demtimi i diagnostikuar klinikisht në lëkurë, në mukozën e hundës e të gojës, në organet e jashtme gjatë ndërhyrjeve kirurgjikale, apo me procedura ekzaminuese të sistemit endoskopik. Në keto raste merret një pjesë indi që përmban demtime, e cila pritët në formë pyke (incizione cuneiforme).

**Biopsia me aspirim**, bazohet në marrjen e materialit indor, me anë të aspirimit, që realizohet me ndihmën e një instrumenti, që pasi krijon vakum (presioni negativ) mbi sipërfaqen e organit, bën thithjen e një pjesë indi jo kompakte.

**Biopsia me kruarje sipërfaqësore**, realizohet duke e kruajtur indin e lënduar (lëkura, mukozë) me një gërresë të posaçëm, çka ndihmon të merren për ekzaminim pjesë nga strukturat sipërfaqësore të organit (p.sh nga mukozë e qafës së mitrës dhe nga pjesë endometri në kanalën e mitrës etj).

**Agobiopsia**, bazohet në aplikimin e një tipi të veçantë gjilpërë, në hullin e së ciles ndodhet një tjetër gjilpërë, e cila pasi deperton në brendësi të parenkimes të organit, ndihmon të shkeputet një fragment i holle indi në trajtën e karrotës. Ky instrument, i përdorur nga jashtë, me çipim nëpermjet lëkures dhe depertimit në thellesi, lejon të merren pjesë indore nga organet e brendshme pa kryer ndërhyrje kirurgjikale. Agobiopsia përdoret në diagnostikimin e sëmundjeve të mëdha, të veshkave, të prostatës, të mushkerive etj. Teknika e agobiopsisë është me pak traumatike se biopsia me ndërhyrje kirurgjikale dhe mund të perseritet disa here në ecurinë e sëmundjes, çka ndihmon në studimin e fazave të zhvillimit dhe efektin e mjekimit e të shërimit të sëmundjes.

**Biopsia endoskopike**, bazohet në marrjen e fragmenteve të vogla indore në kavitate natyrore të organizmit të njeriut. Për këtë qëllim përdoret *endoskopi* dhe *laparoskopi*, të cilët pasi futen me mjeshteri në brendësi të kavitetëve, e lejojnë mjekun të vëzhgojë karakteristikat e demtimeve dhe të marrë fragmente të vogla indore, ku dyshohet se ndodhet demtimi. Keto materiale indore, me pas i dërgon në laboratorin e anatomisë patologjike.

Nisur nga rezultatet inkurajuese që i ka ofruar klinikistit biopsia endoskopike, instrumentet respektive kanë pësuar një perfeksionim teknologjik, duke u ndërtuar me fibra optike të perkuleshme, që e kanë bërë efektiv endoskopin, duke i a pershtatur këtë indtrument karakteristikave anatomike të kanaleve që eksploroohen me këtë teknikë dhe që i kanë dhënë emërtimin përkatës si gastrofibroskopi (tubi tretës: ezofagu, stomaku, duodeni, zorra holle), bronkoskopi (trakea, bronket, cistoskopi (veshika e urës), kolonoskopi (zorra e trashë), laparoskopi (hapsira e barkut), artroskopi (hapsirat artikulare) etj. Bazuar në karakteristikat e instrumentit dhe në organin, që behet objekt ekzaminimi, palikohet dhe emërtimi i teknikës si: gastrofibroskopia; bronkoskopia, cisto-skopia, laparoskopia, kolonoskopia, artroskopia etj.

**Biopsia kirurgjikale**, bazohet kryesisht në marrjen e një fragmenti organi gjatë ndërhyrjeve kirurgjikale si p.sh merren pjesë stomaku me ulçerën, pjesë zorre e nekrotizuar, ose në raste të veçanta dhe i tërë organi i hequr (për organet çiftë), që dërgohen në laboratorin e anatomisë patologjike për të verifikuar diagnozën. Materiali bioptik, kur arrijnë në laboratorin e anatomisë patologjike i nën-



shtrohet perpunimit me nje varg procedurash, qe e bejne teknikisht te pershtatshem per ekzaminimin mikroskopik nga anatomo patologu.

### 1. 1. 2. Citodiagnostika.

Citodiagnostika perfaqeson tekniken, artin, shkencen e marrjes, pergatitjes, ekzaminimit dhe te interpretimit te masave qelizore, qe deskuamohen lirisht nga siperfaqet e epiteleve, ose qe mbildhen ne kavitetet natyrale. Keto qeliza mbildhen nga inde te ndryshme me procedura te posaqme.

Ne dekadën e fundit, citodiagnostika aplikohet gjeresisht ne praktiken mjekesore, duke u renditur me dinjitet krahas ekzaminimeve tradicionale dhe speciale histopatologjike. Per sakte si e korrektese profesionale, citodiagnostika duhet te emertohet *citologjia eksfoliative*, pasi dihet se ne parim, kjo teknike shfrytëzon rrethanen biologjike te deskuamimit spontan te qelizave epitelile, te cilat jane ne vazhdimësi rritjeje, shkeputjeje e zëvendësimi.

Qelizat mund te mbildhen e te izoloohen ne lengjet qe mbushin kavitetet natyrale, ku zhvishen e bien ne menyre te vazhdueshme (stomaku, vagina, bronket, veshika urinare, ventrikujt e trurit, hapsira pleurale, hapsira e gojes etj.), ose kur grumbullohen ne kavitete gjate zhvillimit te proceseve patologjike (kistet etj.).

Mbledhja e qelizave behet dhe nga lengjet e hapsirave natyrale te organizmit (lengu cerebrospinal, lengu perikardial, peritoneal etj.), duke u futur ne kavitetet respektive me ndihmen e punkcioneve. Qelizat merren dhe nga sekrecionet e organeve (urina, temthi etj.), duke perdorur katetere e sonda; ose me kalimin e nje tamponi mbi siperfaqet e mukozes (vagina etj.); mbi cipat seroze (pleura, peritone). Per ta bere efektive mbledhjen dhe sasine e qelizave, perdoren procedura dhe instrumenta te posaqem si mbushja dhe *shpëlarja* e hapsires natyrale me solucion fiziologjik; *fshirja* (*brushing*) e mukozave ose te serozave te kaviteteve; ose me *kruajtje* (*scraping*) te siperfaqes se mukozes te mitres etj.

Marrja e materialit citologjik ne kavitetet natyrale te organizmit kryhet dhe gjate procedurave te endoskopise. Per mbledhjen dhe ekzaminimin citologjik, perdoret dhe teknika e "*agoaspirationit*", e cila bazohet ne marrjen me ndihmen e agove (thithje me shiringe) e qelizave dhe materialeve te lengsheme, qe jane te pranishme ne hapsirat natyrale (pleurale, perikardiale, cefalorakidiane etj.), ne hapsira te fituara, te krijuara nga procese te ndryshme patologjike (abscese, kista etj.), si dhe nga lezionet ne brendesi te organeve parenkimatoze (nodi i tiroides, limfonodi etj.). Nje metode tjeter citologjike bazohet ne *ngjyerjen* (*imprinting*) e xhamit mikroskopik direkt mbi inde, e cila realizohet duke perdorur xhamin mikroskopik, qe pasi mbeshetet me presion delikat mbi siperfaqen e fresket te seksionit te organit (siperfaqen e limfonodit te prere), lejon ngjitjen e mases qelizore mbi xham, te cilat pas ngjyimeve histopatologjike, shihen ne mikroskop. Kjo teknike, perdoret gjate nderhyrjeve operatore, kur mjeku dyshon per patologji ne organet e brendeshme, ose per prani metastaze ne limfonodet.

Qelizat e marra nga lavazhi i kaviteteve, nga lengjet intrakavitare, me fshirje, me gërryerje te siperfaqeve etj, mbildhen ne masa te perqendruara me procedurat e sedimentacionit, filtracionit e centrifugimit. Kjo mase qelizor me pas shtrihet ne menyre delikate ne nje shtrese te holle mbi xhamin mikroskopik, fiksohet dhe ngjyroset per t'u ekzaminuar. Rezultati i ekzaminimit citologjik kondicionohet nga marrja korrekte e materialit, nga aplikimi i teknikave ne pergatitjen dhe ngjyrosjen e strishios me teknika te ndryshme si eozin-hematoksilin, Papanicolau, May-Grunwald -Gimsa etj. Ne raste te vecanta, per nje studim te thelluar shkençor, si p.sh ne analizen morfometrike te qelizave, perdoren dhe teknika speciale ngjyrimi sipas Feulgen, P.A.S, Alcian Blu etj.



### 1. 1. 3. Autopsia (nekropsia, diseksioni).

Qe nga koha kur G. B. Morgani, themeluesi i anatomisë patologjike moderne botoj librin e tij të famshëm: "*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*" (vendet e shkaqet e vdekjes të zbuluara nga anatomo patologu), autopsia ka qene, eshte e do te jete ne te ardhmen, nje procedure metodike tekniko-mjekesore, shkencore dhe deontologjike e domosdoshme per verifikimin, analizen, studimin e dokumentimin e demtimeve morfologjike, qe krijon semundja, si dhe per te percaktuar shkakun e vdekjes te pacientit.

Ne parim, autopsia perfageson aktin final te trajtimit klinik te pacientit, eshte bilanci i ekzaminimeve klinike, instrumentale dhe biokimike te kryera gjate jetes se pacientit, eshte epilogu i dramës te krijuar nga semundja, kur e nderpret jeten ne menyre brutale.

**Autopsia**, ky akt mjekesor i ligjshem e deontologjik, si teknikë e metode anatomopatologjike per studimin shkencor te subjekteve te vdekur, me pak modifikime, eshte ende ajo e trashегuar nga Morgani dhe qe kryhet ne kater faza:

- njohja me analizat dhe te dhenat e dokumentuara ne kartelen klinike te semurit;
- vëzhgimi autopsik i organeve, pershkrimi objektiv dhe dokumentimi ne protokollin perkates;
- formulimi i diagnozes anatomopatologjike ku pefshihen te sintetizuara demtimet e vrojtuar makroskopikisht e ne veçanti konfirmimi i demtimeve nga ekzaminimi mikroskopik;
- epikriza dhe analiza anatomo-klinike ne kerkim te lidhjeve ekzistues ndermjet te dhenave anamnesticke, laboratorike e objektive klinike, me te dhenat e verifikuara nga anatomo patologu, lejojne te interpretohet e te rindertoet historia e semundjes ne te gjitha fazat, deri ne shkaktimin e vdekjes.

Teknikisht, autopsia realizohet me tre procedura: a. ekzaminimi i jashtem i kufomes; b. ekzaminimi i brendshem i kufomes; c. ekzaminimi mikroskopik me histopatologji, imunohistokimi, mikroskopi elektronike, citometri dhe biologji melokulare te fragmenteve organore dhe i materialeve citologjike te marra gjate autopsise. Ekzaminimi histopatologjik eshte i detyrueshem, sidomos ne vdekjet e papritura, ku gjykimi i anatomo-patologut eshte vendimtar per te ndriçuar rrethnat e zhvillimit te semundjes e te nderlikimeve te saj dhe per diagnozen e semundjes e te shkakut te vdekjes. Per te plotesuar kuadrin klinik e shkencor te semundjes, qe ka shkaktuar vdekjen e subjektit, organizohen konferencat anatomoklinike, te cilat krahas vlerave profesionale e shkencore, permbushin dhe funksione te rendesishme etiko-deontologjike.

Autopsia ploteson kerkesa didaktike, profesionale e shkencore, ben ballafaqimin e shprehjes kliniko-biokimike me substratin morfologjik; identifikon natyren e patologjive ambientale; vlereson nderlikimet e krijuara nga semundja kryesore, ose te shkaktuara nga terapia; ndihmon te ndiqet dinamika e rasteve, kur vdekja eshte shtyrë dhe vomuar nga reanimacioni intensiv pas transplantit, pas dializes, pas nderhyrjes kirurgjikale dhe pas mjekimeve per kohe te gjate etj.

Modernizimi i mjekesise, aplikimi i mjeteve diagnostike te sofistikuara joinvazive (ekografia, tomografia aksiale e kompiuterizuar, shintigrafia, RMN), perdorimi i suksesshme i endoskopit, aplikimi i kerkimeve moderne laboratorike, qe kane arritur deri ne identifikimin te sekuencave te DNA-s, kane hapur perspektiva te reja e premtuese ne diagnozen e kurimin e semundjeve. Modernizimi i kerkimeve kliniko-laboratorike ne diagnoze e mjekim te semureve, kane ndikuar ne disa klinicista, qe ta konsiderojne autopsine, metode anakronike, tashme te kapercyer, madje kane shprehur ide te avancuara qe autopsia te braktiset. Pa debatuar me keto ide te tepruara, vlen te citoj Skuartinin, i cili thote: "saktesia e



rezultateve diagnostike e shkencore që jep histopatologjia, nuk kanë ortak dhe as rivalë kur i krahasojmë me rezultatet aktuale që japin kerkimet biomorfologjike". Studenti duhet të kujtojë se anatomia patologjike ka qenë, është, e do të jetë edhe në të ardhmen, shkenca fundamentale për mjekesinë, sepse "*Hic mors placet succurrere vitae* - këtu vdekja kërkon të shpëtojë jetën".

## 1.2. TEKNIKAT E EKZAMINIMIT HISTOPATOLOGJIK.

Materialet bioptike dhe citologjike të marra nga mjeku klinikist, si dhe prelievet indore të zgjedhura gjatë kryerjes së autopsisë, dërgohen në laboratorin e histopatologjisë, ku i nënshtrohen një seri operacionesh e procedurash teknike, për të përgatitur preparatet histopatologjike.

### 1.2.1. Histopatologjia tradicionale.

Perfaqeson tekniken klasike me përdorim të zakonshëm në laboratorin e histopatologjisë, ku materialet bioptike dhe autoptike, përpunohen për përgatitjen e preparateve mikroskopike. Aktualisht laboratorin e histopatologjisë kanë bërë modifikime e përparime fundamentale në krahasim me të kaluarën, sidomos në procedurën e teknikave automatike në përpunimin e indeve, megjithatë parimet metodike mbeten të njëjta e konsistojnë në këto operacione:

**Fiksimi,** është procedura për të konservuar të indit me mjete kimike, që kryhet nga klinikisti menjëherë pas marrjes së biopsisë ose nga anatómi patologu gjatë autopsisë. Fiksimi ruan strukturat indore, pasi substanca fiksuese denaturon enzimat, koagulon proteinat natyrale, mbyt bakteriet, duke shmanjur shkaterimin e indeve nga autoliza e putrefikimi. Fiksuesi më i përdorur është *formalina* 10 % dhe më e mira është *formalina e tamponuar* me fosfate në pH neutral. Kërkesat e veçanta të klinikistit, për të individualizuar intësi citologjike, kanë sugjeruar përdorimin e fiksuesve të tjerë si alkooli, likuidet e Bouin, solucionet Dubosq-Brasil, Zenker, Lilly, Carnoy etj, që i ruajnë strukturat indore për studime të posaçme. Trajtimi i materialit bioptik varet nga fiksuesi i përdorur, përmasat e fragmentit dhe koha e futesh të indit në fiksues. Sa më i vogël prelievi, aq më i mirë fiksimi.

**Dërdhja.** Është procedura e mbylljes së fragmentit bioptik në një material të lëngshëm, që ngurtësohet shpejt në temperaturën e mjedisit, duke fituar konsistencë, që i siguron qëndrueshmëri dhe mundësi të prerjes në feta të holla të indit, me trashësi 3 – 5 µ. Dërdhja e fragmenteve indore bëhet në *parafinë* e më rrallë në *dyllin* e bletës, ndërsa për ekzaminime në mikroskop elektronik, materialet bioptike dërdhen në rezinë (rreshira) të posaçme. Operacioni i dërdhjes në parafinë, kryhet pasi indi ka plotësuar kohën e mjaftueshme të fiksimit. Nga ky rregull përjashtohen fragmentet kockore dhe indet e kalcifikuara, të cilat fillimisht i nënshtrohen procedurave të dekalifikimit me agjentë zbutës si acidi formik dhe tretësira EDTA (acidi tetracetil-etilen-diaminë), që garantojnë prerjen e këtyre trukturave në feta të holla.

**Prerja** e materialit bioptik dhe atij autoptik realizohet me një instrument të quajtur mikrotom, që e pret indin me ndihmën e një theke, që rreshqet mbi shina, ose me mekanizëm rrotullues. Fetat e indit duhet të kenë trashësi jo më shumë se 5 µ. Për ekzaminimin në mikroskop elektronik, indet priten në feta ultra të holla e për këtë qëllim përdoret ultramikrotomi me thekë speciale qelqi ose diamanti.

**Ngjyrimi.** Fetat e indit të prera me mikrotom, shtrihen mbi një xham mbajtes e pasi u hiqet parafina duke i zhytur në një enë me tretësirë ksiloli, në vazhdim hidratohen me kalime në seri në disa vazo me alkool në grade zbritese e kështu



behen të gatshme të ngjyrosen. Aplikohen shumë teknika ngjyrimi, por pak prej tyre kanë përdorim të përditshëm e vetëm teknika klasike eozine-hematoksilinë ka përdorim universal. Për ekzaminimet rutine në mikroskopin fotonik të biopsive dhe të materialeve autoptike, përdoren katër grupe teknikash ngjyruese.

*a. Ngjyrimi me eozine - hematoksiline.* Mekanizmi i ngjyrosjes të fetave indore me keto dy reagentë bazohet në afinitetin elektrostatisht, që kanë strukturat indore ndaj hematoksilines, të cilat i japin berthames qelizore ngjyre blu (ngjyra bazike) dhe ndaj eozines, që i jep ngjyre të kuqe (ngjyra acide) citoplazmes dhe strukturave fibrilare ndërqelizore.

*b. Teknika me tre ngjyruesit.* Përdoren mbi dy reagentë, të cilët dhe pse ngjyrosin në mënyrë jo specifike substancat normale e jonormale, së fundi lejojnë të identifikohen qartësisht strukturat e ndryshme si brenda dhe jashtë qelizave, ku marrin ngjyra të veçanta. Teknikat trengjyruese përdoren për ekzaminimin e indit bashkelidhës ndërqelizor. Më tipikët janë metodat e trikrom-vert-Lumier dhe trikromi i Van Gieson, ku në këto të fundit përdoren reagentat: hematoksilina ferrike (ngjyros berthamen në blu të zeze); acidi pikrik (citoplazma e verdhe); fuksina acide (indi bashkelidhës marr ngjyre blu në të kuqe).

*c. Imprenjimi me kripra të metaleve të rënda.* Metodika e imprenjimit bazohet në dy tipe reaksionesh kimike: a. argjendofilia, është vetia e strukturave indore si fibrat retikulare, kolagene dhe elastike të indit bashkelidhës, të përthithin metalin e reduktuar (argjendi), që u jep ngjyre të zeze; b. argjendafiniteti, është aftësia e veçantë e disa substancave të reduktojnë e të përthithin argjendin, si p.sh. serotonina dhe me hidroksitriptamina.

*d. Ngjyrimet speciale.* Janë teknika me interes të posaçëm për të demaskuar strukturat patologjike nga ato normale, si në brendësi të qelizës dhe në lenden ndërqelizore. Nder ngjyrimet speciale me të përdorura në praktiken anatomo-patologjike rendisim: ngjyrimi me të Kuqen e Kongos për depot e amiloidit; ngjyrimi Feulgen për DNA, ngjyrimi Weigert për fibrinen, ngjyrimi Fontana për melaninen, reaksioni Perls për depozitat e hekurit, teknika e Cajal për astroglinë, ngjyrimi i Ziehl Neelsen për bakteret e tuberkulozit etj.

**Përgatitja perfundimtare e preparatit.** Pasi është perfunduar procedura e ngjyrosjes, prerja indore lihet të thahet e mbi atë depozitohet një pike Balsami i Kanadas dhe mbulohet me një xham të hollë (lamela), që ka permasa që e lejojnë të përfshijë tërësisht seksionin indor të ngjyrosur. Pas kësaj procedure, seksioni indor është i gatshëm të ekzaminohet mikroskop fotonik, me dritë fluoreshente dhe me dritë të plorizuar.

### 1. 2. 2. Histopatologjia e përshpejtuar (extempora) intraoperatore.

Është teknike e shpejte e diagnozës histopatologjike, e cila, bazohet në kërkesën e mjekut për diagnozën urgjente të një procesi patologjik, që makroskopikisht ka natyrë të dyshimte, ose pozicion dhe shkallë shtrirje të paqarta, çka e pengon atë të marrë një vendim për trajtimin që duhet të ndjekë.

Histopatologjia ekstempora kryhet me dy sisteme:

*a. tradicional i ngrirjes me CO<sub>2</sub>* nga jashtë i indit mbi pedestalin e mikrotomit, ku bëhet prerja e fetave indore, të pasuara me ngjyrosjen e përshpejtuar duke shmangur procedurën e konservimit dhe të derdhjes në parafinë;

*b. sistemi i ngrirjes së shpejte dhe prerja e fetave indore në një makineri speciale, e quajtur kriomikrotom (pa fiksimit dhe pa derdhje në parafinë).*

Keto procedura, në varesi të vështirësive teknike e diagnostike eventuale, zgjasin 10'-15' dhe përdoren me sukses në studimet histokimike dhe imunohistokimike të indeve. Shmangia e fazave të fiksimit e të derdhjes, jo vetëm e bën me

te shpejte kohen e ekzanimit, por ndihmon te pergatiten seksione me cilesi, pasi me kete teknike, shmanget degradimi i enzimave nga fiksuesi, nuk mpiksen strukturat imunitare e proteinike, te cilat behen te dukeshme pas perpunimit me antiserume te drejtuara kunder imunoglobulinave specifike.

### 1. 2. 3. Histokimia.

Perfaqeson parimet laboratorike, qe ndihmojne te shihen perberesit kimike e biokimike te indeve, zonat e grumbullimit e te shperndarjes te substancave normale e patologjike. Per ngjyrimet histokimike, kane rendesi solucionet fiksuese, te cilat nuk duhet te reagojne me perberesit indore, te mos i shkrijne dhe as t'i demtojne komponentet e tyre organike. Fiksuesit special dhe teknika me ngrirje te shpejte, kane hyre ne praktikat histokimike, duke garantuar suksese ne individualizimin e lendeve te grumbulluara si ne brendesi te qelizes dhe jashtqelizore.

Metodat histokimike, perdoren per demaskimin e lipideve e te polisakarideve, qe grumbullohen ne qeliza e ne lenden interqelizore. Ngjyrimet me tipike jane:

- Per lipidet perdoret ngjyrimi me Sudan III ose me Sudan te Zi, qe jane reagente me aftesi te shkrihen ne lipide, duke i u transferuar atyre ngjyren.
- Per lipidet komplekse perdoren metoda e Ciaccio e Baker, qe sherbejne te percaktohet natyra fosfolipidike e strukturave indore.
- Per kolesterolin dhe esteret e kolesterolit perdoret metoda Schultz, e cila bazohet ne shnderrimin e kolesterolit ne 7-hidroksikolesterol, qe ngjyroset nga perzierja e acidit sulfurik me anhidritin acetik.
- Ngjyrimi i proteinave bazohet ne evidencimin e grupeve aminik, guanidinik, indolik, qe jane perberesit struktural te proteinave. Per kete qellim perdoret ngjyrimi me alloksan – Schiff, i cili i evidencion radikalet aminoacide skajore dhe ato anesore te vargjeve proteinike.
- Per nukleoproteinat, perdoret reaksioni i Feulgen (DNA) dhe reaksioni i Jordan e Baker per RNA.
- Per glicidet perdoret reaksioni i P.A.S. Kjo metode bazohet ne veprimin e acidit periodik mbi grupet aldehide, te pranishem ne mukopolisaharidet neutrale dhe ne glukoprotidet, te cilat behen te dukeshme me reagentin e Schiff. Reaksioni P.A.S eshte komun per gjithe polisaharidet dhe pse eshte aspecifik.
- Per mukopolisaharidet acide, qe jane perberesit themelor te lendes nderqelizore dhe prodhimi i qelizave mucipare, perdoren metodat elektive te Blu Alzian ose me hekur koloidal. Evidentimi i ketyre substancave lehtesohet dhe per cilesite metakromatike qe zoterojne, duke shprehur tonalitete ngjyre te ndryshme ne krahasim me ngjyruesin origjinal.

### 1. 2. 4. Immunohistokimia.

Teknikat immunohistokimike kane mundesuar individualizimin in situ te molekulave antigenike te pranishme ne kampionet indore, duke kontribuar cilesisht ne diagnozen dhe ne thellimin e kerkimeve shkencore mbi mekanizmat imunitare te semundjeve. Ne keto teknika perdoren *antitrupa specifike* monoklonale te drejtuara kunder strukturash te percaktuara, te pranishme ne qeliza dhe ne inde, cka lehtesojne identifikimin e tyre si ne mikroskop fotonik, me fluoreshence dhe ne ate elektronik. Immunohistokimia bazohet ne skemen e zhvillimit te reaksionit antitrop-antigen ne dy faza:

1. Reaksioni ndermjet antigenit indor me antitropin e drejtuar kunder tij,
2. Shprehja e reaksionit antigen – antitrop nepermjet perdorimit te markuesit te lokalizuar ne antitropin specifik, ose ne nje antitrop te dyte te drejtuar kunder te parit.



Metodikat imunohistokimike, sipas markuesit të përdorur, janë tre lloje:

*a. Imunofluoreshenca.* Prerjet indore të përgatitura me këto metode specifike, ekzaminohen me ndihmën e mikroskopit me dritë fluoeshente. Substancat markatore janë molekula të veçanta me aftësi të transformojnë rrezet e dritës ultraviolett në dritë të dukshme. Të tilla lëndë janë: histiocianati i fluoresceines (emeton dritë të gjelbert) dhe acidi disulfonik i rodamines (dritë e kuqe). Ekzistojnë dy metoda baze: imunofluoreshenca direkte, ku substanca fluoeshente lidhet me antitrupa të drejtuara kundër struktura që duhet të evidencohet; dhe imunofluoreshenca e terthorte, që zhvillohet në dy kohe dhe që parashikon përdorimin në vazhdimësi të dy antiserumeve (specie të ndryshme kafshësh). Antiserumi i parë ka antitrupe specifike të drejtuara kundër antigenit që kërkohet, ndërsa antiserumi i dytë është i lidhur me fluoresceinën dhe përmban antitrupe të drejtuara kundër imunoglobulinave të kafshës të përdorur në antiserumin e parë. Në imunofluoreshencë përdoren masivisht antitrupe monoklonale, me rezultate në diagnozën morfologjike dhe në studimin e patogenezës të shumë sëmundjeve, sidomos të atyre me natyrë imunitare dhe të neoplazive malinje.

*b. Imunoenzimologjia.* Është teknike e ndjeshme, që bazohet në përdorimin e markatoreve pak të tretshëm e më të qëndrueshëm në kohe, që shihen në mikroskop fotonik e në mikroskop elektronik. Markatori baze i përdorur është *peroksidaza*, e cila duke katalizuar ujin e oksigjenuar, shpreh aftësinë të transformojë disa substrate në prodhime të ngjyrosura, që behen të dukshme në mikroskop. Përdoren dhe enzima të tjera, si fosfataza alkaline ose beta-galatoksidaza.

Imunoenzimologjia aplikohet me metodat PAP (kompleksi peroksidaza-anti-peroksidaza) dhe me Biotina-Streptavidina e amplifikuar, që është me e ndjeshme dhe me e sakte në rezultate.

*c. Immunogold.* Në vend të fluoresceinës e të peroksidazës, përdor lidhjen e antitrupeve me grimcat e arit koloidal, që i shndërron antigenet në struktura të dukshme në mikroskop elektronik.

### 1.2.5. Citometria.

Është teknike speciale morfometrike e analizes sasiore të imazheve indore, që realizohet me vargun e një kompleksi aparaturash të përshtatshme (kompiuter, telekamera, mikroskop fotonik etj.), që lejojnë analizen e interpretimin e variabëlave qelizore, duke ofruar rezultate me interes në studimin e indeve. Me teknikat citometrike matet aftësia përthithëse e rrezatimit luminoz nga qelizat (citometria statike) dhe e rrezatimit ultraviolett (citometria me fluks). Duke llogaritur vlerat që merren nga matjet kuantitative, vlerësohet përmbajtja e DNA në qelizat, si dhe vlerat e një serie parametrash të tjera morfonukleare, që ndihmojnë të interpretohen ndryshimet cilësore e sasiore që peson indi.

*Citometria statike:* bazohet në analizen e imazheve, të transformuara nga kompiuter nga analoge në imazhe digjitale, çka në lejon të maten karakteristikat kuantitative të nukleusit të qelizave. Shembëlltyra digjitale e imazhit indor (analiza në pixel), përkufizohet si funksion dydimensional, por i shtirë në kohe si dimension i tretë sipas ekuacionit të tipit  $f = a(x, y)$ , ku “a” përfaqëson vlerat e intensitetit ndriqes të qelizës (intensiteti i dritës, që deperton seksionin indor të ngjyrosur me Feulgen), ndërsa x, y përfaqësojnë koordinatë hapësimore. Me citometrinë statike studiohet përmbajtja e DNA nukleare, analizohen parametrat nukleare, llogaritet përqindja e qelizave në fazën S të ciklit qelizor etj, që janë tregues me rëndësi në studimin e fenotipit neoplazik.

*Citometria me fluks:* është teknike speciale e bazuar në tre çilesi aplikative: a. individualizimi i markatoreve imunitarë të pranishëm në sipërfaqen e qelizave;



- b. vlerësimi kuantitativ i përmbajtjes në DNA të qelizës dhe i proliferimit qelizor;
- c. zbatimi i procedurave, që bëjnë të mundur ndarjen e qelizave.

Në citometrinë me fluks, qelizat duhet të jenë të veçuara ose në suspension e të ngjyrosura me substanca fluoeshente, çka lejon të evidencohet e të analizohet kuantitativisht substanca që përmban secila qelizë (p.sh përmbajta në DNA).

### 1. 2. 6. Biologjia molekulare.

Ekzaminimi klinik mundeson perkufizimin e një sëmundje ose të një sindromi; ndërsa studimi i tipareve morfologjike në nivel qelizor dhe të lëndës ndër-qelizore, ndihmon të njihen dëmtimet strukturale dhe të kuptohen mekanizmat e implikuara në patogenezën e sëmundjeve. Histopatologjia tradicionale ka kontribuar në studimin e sëmundjeve, por nuk arrin të njohi thelbin e ndryshimeve molekulare të sëmundjes. Këto kufizime janë kapërcyer me metoda dhe teknika hulumtimi shkencor si biologjia molekulare, e cila ka lejuar të shkohet më thellë për qartësimin e ndodhjeve subqelizore, ka mundur të identifikohen dëmtimet molekulare të DNA-s, nga ku marrin zanafillën shumë dëmtime qelizore, që pasi thellohen e shumohen, prishin funksionet e qelizës. Biologjia Molekulare ka vërtetuar se ndryshimet specifike të DNA-s, apo shprehja e një geni të caktuar, përcaktojnë kuadrin e disa sëmundjeve.

Krahas verifikimit të natyrës të sëmundjeve me natyrë gjenike, biologjia molekulare ka qartësuar mënyrën si ndërhyjnë mekanizmat gjenike në patogenezën e sëmundjeve. Studimi i sekuencave të DNA me teknikat e Hibritacionit in Situ, me PCR, Southern Blotting etj., kanë kontribuar të identifikohen mutacionet e geneve, nga është vërtetuar, se onkogenet janë një klasë genesh, që shkaktojnë mutacionin e DNA, çka provokon proliferimin neoplazik.

## 1. 3. EKZAMINIMI MIKROSKOPIK

Ekzaminimi mikroskopik është metoda themelore e analizës morfologjike që kryen anatomo patologu për diagnozën dhe studimin e dëmtimeve që karakterizojnë sëmundjen. Në fazën e parë, kryhet hulumtimi analitik i dëmtimeve të mirfillta indore. Kjo procedurë kryhet me konfrontim memorial të dëmtimeve indore që konstatohen, me pamjen normale të indit e kështu arrihet të demaskohen e të identifikohen në seri strukturat dhe elementet e dëmtuar. Në vazhdim anatomo patologu bën analizën sintetike të tërësive të dëmtimeve të mirfillta e në këtë mënyrë formulon diagnozën e patologjise. Për vrojtimin dhe analizën e strukturave morfologjike të dëmtuara, përdoren disa tipa mikroskopesh:

a. *mikroskopi me dritë të bardhë* (fotonik, optik), ndërtohet nga një sistem lentesh optike, me cilësi fizike të veçanta për të zmadhuar elementet përberes të indeve deri në 2000 here, me fuqi rezolutive të strukturave 0.2  $\mu$ . Për të demaskuar strukturat e lënduar në ind, përdoren teknika të ndryshme ngjyrim, që nën veprimin e rrezeve të dritës së bardhë, shprehin tipare të ndryshme (me eozin-hematoksiline: citoplazma marr ngjyrë rozë, ndërsa berthama ngjyrë blu-violet).

b. *mikroskopi me rreze ultraviolet*, përdor si burim ndriçues rrezet ultraviolet, të cilat ndihmojnë të individualizohen cilësi të veçanta të strukturave patologjike. Për këtë qëllim, seksionet indore përpunohen paraprakisht me lëndë fluoeshente, kështu rrezet ultraviolet ngacmojnë lëndën fluoeshente, që çliron valë drite me gjatësi të madhe të spektrit të dukshëm, duke identifikuar strukturat e lënduara, të cilat marrin ngjyrë të gjelër ose të kuqe sipas lëndës fluoeshente.



c. *mikroskopi me dritë të polarizuar*, bazohet në përdorimin e një prizmi special, që e thyen tufën e dritës së bardhë, e cila me këto cilësi fizike i bën të dukshme strukturat birefringjente e anizotrope. Krahas studimit të strukturave kristaline (kolesteroli, oksalati i kalciumit) dhe të strukturave periodike (miofibrile, fibra kolagene, fibra elastike), ky mikroskop ka mundësuar identifikimin dhe të materialeve patologjike me cilësi birefringjente si psh depot e amiloidozes.

d. *Mikroskopi elektronik*. Kane kaluar më se 50 vjet, që ky mikroskop ka bërë të mundshëm të kapërcehet kufiri i të "padukëshmes" në biologji dhe aktualisht përdoret në diagnostikim dhe studimin e morfologjisë së sëmundjes. Për t'i bërë të dukshme strukturat indore, ky mikroskop përdor tufë elektronesh, që burojnë nga një filament i ushqyer me intensitet të voltazh të lartë rryme elektrike. Tufa e elektroneve me karakteristika homologe, kur bie në kontakt me strukturat indore, si me nukleusin, citoplazmen ose me struktura patologjike, krijojnë imazhe me intensitet të ndryshëm ndriçimi, në varësi të intensitetit të strukturave biologjike, ku ato dense i arrestojnë tufat e elektroneve, ndërsa ato me të shkrifta i lejojnë të kalojnë. Pra, tufat e elektroneve, kur arrijnë në ekranin e mikroskopit japin një imazh negativ të strukturave të ekzaminuara, çka do të thotë se vetëm elektronet, që depertojnë strukturat e shkrifta arrijnë të ndriçojnë ekranin fluoreshent, ndërsa elektronet e arrestuara nga strukturat dense indore dhe ato që janë lënduar nga procese patologjike, realizojnë imazhin negativ. Mikroskopi elektronik ka fuqi të madhe rezolutive çka lejon zmadhimin më 300.000 herë të strukturave indore.



Foto 1. 1. Mikroskopi fotonik



Foto 1. 2. Mikroskopi elektronik





## 2. DËMTIMET E QELIZES, PËRSHTATJA QELIZORE. VDEKJA QELIZORE. DËMTIMET E LËNDËS NDËRQELIZORE.

*“Çka është më e vështirë: ajo që të duket më e lehta, ajo që e sheh me sy direkt, apo ajo që nuk arrin ta shohësh?”*

*J. W. Goethe.*

Qeliza, perkufizohet uniteti morfofunksional i materies së gjalle, i përqendruar në masën më të vogël, e shprehur me aktivitet autonom, e aftë të vetëqeverisë një jetë të pavarur, por dhe në bashkësi e në bashkëveprim me qelizat dhe strukturat e shtrojes së indit. Bashkësia e elementeve ndërtimore të qelizes normale, mbyllet në një mjedis tëper të ngushtë, i kufizuar nga një cipe mbështjellëse (membrana plazmatike), që i mban të paketuara në rregullsi të gjithë perberësit strukturalë, që funksionojnë në baze të një aktiviteti të administruar nga një program genik diferencimi e specializimi për qelizen në vetvete dhe në raport me qelizat fqinje. Qeliza shfrytëzon një substrat të nevojshëm metabolik, që drejtohet, përpunohet dhe zhvillohet me funksione të përcaktuara metabolike paresore ose alternative. Qeliza normale, në kushtet e qëndrueshme të ekuilibrit homeostatik, është e gatshme t'i përgjigjet kërkesave fiziologjike individuale, por dhe të jetës kolektive, që zhvillon në raport me strukturat e tjera indore.

Qelizat kanë përshtatur tre sisteme baze kontrolli, të cilat rregullojnë:

- a. raportet me jashtë (realizohen nëpërmjet membranës plazmatike);
- b. metabolizmin energjetik;
- c. sintezën e proteinave për rinovimin e strukturave që mbajnë turnoverin qelizor.

Kur qeliza bëhet jetë të sforcuar, ose ndodhet nën efektin e stimuljeve mjedisore apo të stimuljeve anormale të brendshme, atëherë ve në lëvizje një kompleks procesesh përshtatëse, të cilat i përdor për të mbetur jetësore e kështu fiton një tip të ri homeostaze, ose me saktë një gjendje qëndrueshmërie të alteruar brenda disa kufijve të lejuar. Statusi “normal” apo “fiziologjik” ruhet nëpërmjet vetëreagimit të qelizes, që përfaqëson një tip autoreaksioni i zhvilluar për mbrojtjen e integritetit të saj, që e detyron atë të modifikohet, të përshtatet, të autokonservohet për të jetuar në harmoni me veten dhe qelizat e tjera të mikromjedisit.

Sipas natyrës dhe intensitetit të dëmtimit që peson, qeliza mund të përgjigjet me rritje ose me reduktim të nivelit të aktivitetëve jetësorë. Përballe një mori agjentesh ekzistues që godasin indet, reagimet e qelizave janë të pakta, pasi ato zoterojnë një numër të kufizuar përgjigjesh. Kur pragu i reagimit të qelizes ose i aftësisë përshtatëse kapërcëhet, ose kur reaksioni përshtatës nuk është i mundur, atëherë qeliza kalon në një seri ngjarjesh jo të zakonshme, të krijuara nga lëndimi i strukturave ndërtimore, që mund të jenë nga forma me intensitet të lehtë dhe të moderuara deri në forma skajore, të rënda vdekjeprurëse.

Dëmtimet e qelizes mund të shkaktohen nga agjentë fizikë, kimikë ose biologjikë, që ndërhyjnë në një nga sistemet baze të kontrollit të aktivitetëve qelizorë dhe për pasoje, përcaktojnë lëndim të përkohshëm të një prej funksioneve qelizore, por mund të shkaktojnë dhe dëmtim të përhershëm.

Shkaktaret mund të çojnë në dëmtime strukturale të qelizes, që perfundojnë me deficiet permanent të funksioneve e shkatërrim të saj, ose mund të dëmtojnë DNA, duke shpërthyer ndryshime me karakter hereditar të fenotipit, që mund të kalojnë në nxitjen e proliferimit neoplazik, ose të çojnë në vdekjen e qelizes me apoptozë. Kur qeliza ndodhet në keto rrethana, atëherë flitet për agresion kundër



integritetit struktural dhe funksional te qelizes, qe ka ecuri progresive dhe çon ne tronditje te mjedisit normal, qe perfundon me prishjen e homeostazes qelizore.

#### SHKAQET E DEMENTIMIT TE QELIZES

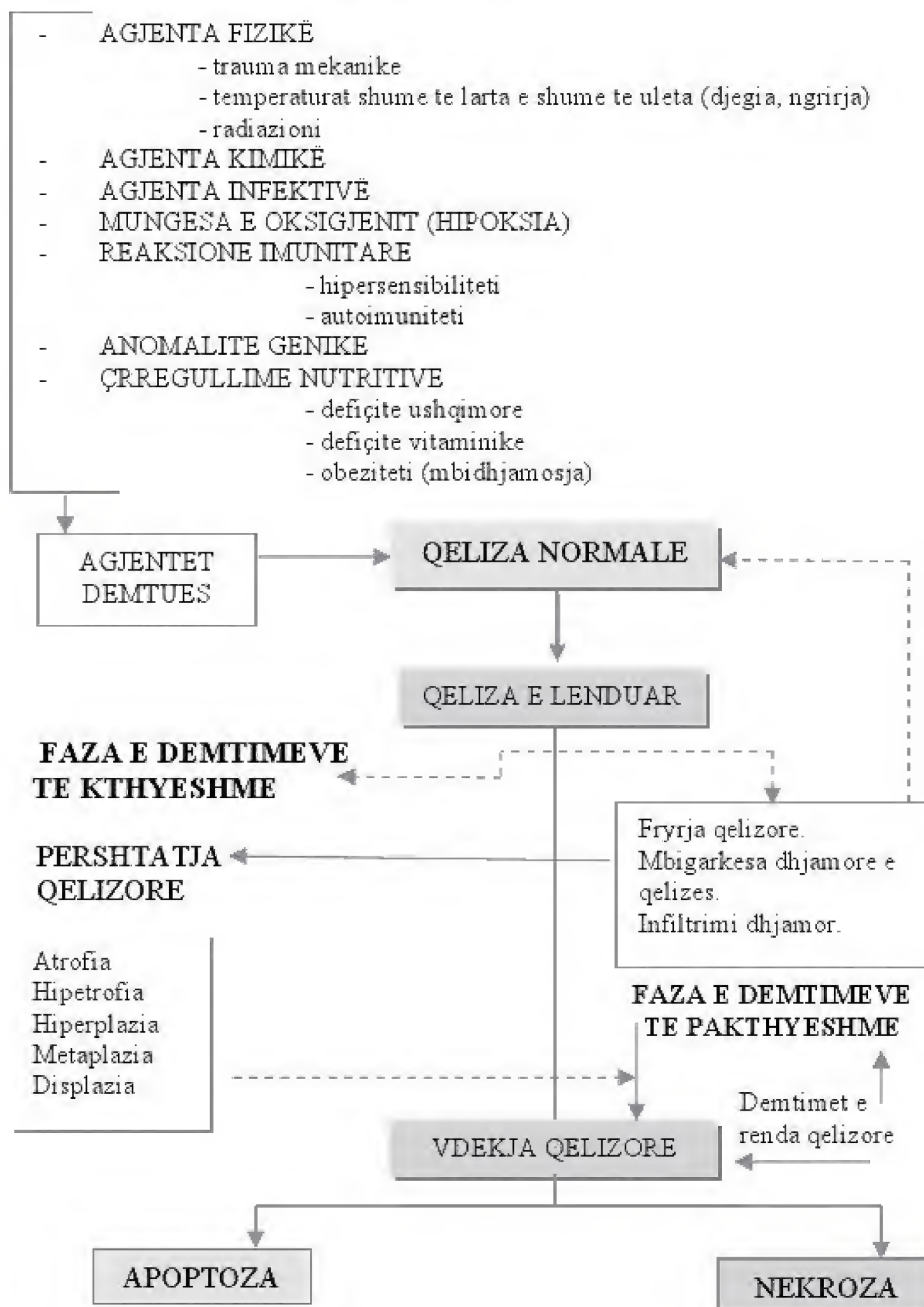


Fig. 2. 1. Paraqitja skematike e fazave qe kalon qeliza e stressuar.

Lendimi i ketyre strukturave te imeta qelizore, sigurisht lekund funksionet, gjendje kjo, qe shprehet me pakesim ose me shtimin e aktivitetit e per rrjedhoje me shtim ose ulje te metabolizmit te lendeve qelizore, shume prej te cileve jane me rendesi jetesore. Faktoret dementues te qelizes mund te jene te brendshem (gabime genike, enzimmatike, metabolike), ose te jashtem (agjenta kimike, biologjike, fizike). Pergjigjia dhe reagimi i qelizes ndaj agresionit varet nga natyra e shkak-



tarit, intensiteti dhe kohezgjatja e veprimit dëmtues, por dhe nga gjendja e qelizës, nga fazat e ciklit qelizor në momentin, që ndodh përplasja me shkaktarin. Është verifikuar se qeliza është me e ndjeshme ndaj faktoreve dëmtues në fundin e fazës G1, në fillim të fazës S, gjatë fazës M dhe me pak e ndjeshme në fillim të fazës G1, në fazën G2 dhe në fazën G0.

Dëmtimet qelizore manifestohen me grada të ndryshme intensiteti, që shkojnë nga të lehta, në të moderuara ose në dëmtime të rikthyeshme, deri në dëmtime të rënda të pakthyeshme. Dëmtimi qelizor është i *rikthyeshëm* deri në çastin, kur nuk preken e nuk lëndohen strukturat themelore të jetës qelizore, kur ende ndërhyjnë mekanizmat rregulluese dhe riparuese, që e mbajnë ekuilibrin biologjik në kufijt e normës, ose kur ato janë pak të lënduara dhe shmangiet funksionale janë të tolerueshme. Në rastet kur agjenti dëmtues vepron për kohë të gjatë, ose është shumë intensiv gjatë goditjes të qelizës, atëherë dëmtimet qelizore janë të rënda, të gjera dhe arrijnë në një pike të *pakthyeshme* (Fig. 2. 1). Në këtë rast agresioni ka shkaktuar përmbysjen e homeostazës dhe qeliza bëhet jo kompetitive. Nga ky koncept rezulton se disa nga dëmtimet e pakthyeshme, janë ende të pajtueshme me jetën qelizore, të tjerët evoluojnë, thellohen e çojnë qelizën drejt vdekjes.

**a. Dëmtimi i kthyeshëm i qelizës,** është gjendja, gjatë së cilës dhe pse qeliza jeton në kushtet e përkeqësimit në vazhdimësi, ajo ruan ende strukturën dhe funksionet, pavarësisht se homeostaza e saj është e tronditur. Nga kjo pike vështrimi, është e vështirë të preçizohet me saktësi çasti, ose faza, kur dëmtimi qelizor bëhet i pakthyeshëm, pra kur ky dëmtim çon në vdekjen e qelizës.

Kur stimujt stressantë ushtrohen mbi qelizën, mund të provokojnë spekter të gjere reaksionesh të natyrës përshtatëse, krijojnë dëmtime të kthyeshme. Anatomia patologjike klasike, dikur i perkufizonte dëmtimet e kthyeshme si forma degjenerative të qelizës, term i përgjithshëm dhe koncept i mjergullt, që nuk specifikon çfarë është normale dhe çfarë është lënduar brenda në qelize. Aktualisht, dëmtimi i rikthyeshëm është i mirepërcaktuar dhe perkufizohet si teresia e dëmtimeve të mirefillta, që e bëjnë qelizën të vuaj, që i bllokojnë funksionet e disa prej strukturave të lënduara, por nuk lëkundin strukturat e themelore të qelizës, madje kur korigjohen këto dëmtime, qeliza rikthehet në funksionet normale.

**b. Dëmtimet e pakthyeshme qelizore.** Koncepti morfologjik i dëmtimeve të pakthyeshme, ose dëmtimet vdekjeprures të qelizës, sot është modifikuar. Është vertetuar, se vdekja qelizore nuk është fenomen i vetëm, sepse ekzistojnë dhe dy forma të tjera dëmtimi të pakthyeshme, që janë nekroza dhe apoptoza qelizore.

Termi nekroza shpreh shumën e dëmtimeve morfologjike, që ndodhin në një grup masiv qelizash të vdekura në një ind jetësor, ndërsa apoptoza (apoptosis) shpreh involucionin morfologjik të qelizës, i zhvilluar nën kontroll genik, që çon në vdekje fiziologjike dhe eliminim të qelizës.

## 2. 1. KARAKTERISTIKAT E PËRGJITHËSHME TË DËMTIMEVE QELIZORE.

Për cilësitë vitale dhe potencialin biologjik që e karakterizon, qeliza reagon ndaj faktoreve dëmtues, së pari duke e refuzuar shkaktarin dhe më pas duke i u përshtatur kushteve të homeostazës së modifikuar, por kur teresia e dëmtimeve janë të rënda e bëhen të pakthyeshme, atëherë qeliza vdes.

### 2. 1. 1. Thelbi i dëmtimit qelizor.

Dëmtimi qelizor është një formë e veçantë dhe komune e përgjigjes, që intereson të gjitha tipat e qelizave, duke u shprehur me shumëllojshmeri formash

reagimi, me ndryshime strukturale dhe me pasoja. Dëmtimet e mirfillta qelizore, janë shprehje e reaksioneve të provokuara nga shkakëtarët, që nderhyjnë të modifikojnë ekuilibrin biologjik, por përfaqësojnë dhe kunderpergjigjen e qelizës, në përpjekjet e saj për të mbrojtur integritetin dhe identitetin e vet jetësorë. Pra, agresioni ndaj qelizës tenton të prishi homeostazen qelizore, të dëmtojë organelat, por dhe mjedisin rreth qelizës. Me gjithë progresin në njohjen e substratit morfologjik e të mekanizmave patogenetike të dëmtimeve qelizore, ende ekzistojnë lakuna e paqartësi në kuptimin e procesit, madje disa nga problemet baze nuk janë qartësuar. Kane mbetur pezull disa pyetje: *Sa dëm mund të përballojë qeliza? Cilet janë mekanizmat kryesorë strukturalë dhe biokimikë përgjegjës, që shenojnë kalimin e dëmtimeve të kthyeshme, në dëmtime të pakthyeshme?*

Zgjidhja e këtyre enigmave, do të shenojë një progres në njohjen e dëmtimeve e sidomos në parandalimin e tyre, mjekimin dhe në shërimin e qelizës së lënduar. Ekzistojnë shumë shkaqe që dëmtojnë qelizën, por më komundet janë tre kategori baze: a. hipoksia, b. agjentët kimiko-fizikë, c. agjentët biologjikë.

Elementet strukturalë e biokimikë të qelizës janë të nderlidhura ngushtesisht ndërmjet tyre dhe pavarësisht se cila është hallka fillestare strukturalë që lëndohet e para, me pas shpërthen zinxhiri i efekteve dytesore të dëmtimeve strukturalë, që përbejnë një varg të vertetë procesesh në vazhdimësi. Këto ngjarje, nuk shfaqen në mënyrë të beftë, por zhvillohen në dinamikën e dëmtimit, si procese të njëpasnjëshme, që evoluojnë në stadi të ndryshëm dhe në periudha kohe të caktuara.

Dëmtimet morfologjike në vazhdim të dëmtimit të qelizës, behen të dukshme vetëm pasi të lëndohet rëndë sistemi biokimik i rëndësishëm fundamentalë për qelizën. Ky koncept, sugjeron se të parat lëndohen ultrastrukturat qelizore dhe me pas ndodh dëmtimi i organelave, çka reflektohet në prishjen e proceseve metabolike dhe enzimike. Bashkësia e dëmtimeve, krijon një kompleks modifikimesh, që pasi shumohen dhe grumbullohen brenda në qelizë, behen të dukshme në mikroskopin fotonik.

### 2. 1. 2. Shkaqet e dëmtimit qelizor.

Identifikimi i shkaqeve të dëmtimeve të kthyeshme dhe të pakthyeshme, është kerkese e domosdoshme për diagnozën e sëmundjeve, për mjekimin e përshtatshëm dhe për të zgjedhur mundësitë e parandalimit të dëmtimeve. Nder shkaqet themelore të dëmtimeve qelizore, mund të trajtojnë kategoritë në vazhdim:

**Hipoksia**, shpreh rënien brutale të presionit parcial të oksigjenit në gjak e në inde, çka çon në reduktim të respiracionit aerobik oksidativ të qelizës. Hipoksia është shkak i shpeshtë i dëmtimit qelizor dhe mekanizmi i fundit nepërmjet të cilit shprehet dëmtimi i provokuar nga moria e agjentëve me natyrë biologjike dhe atyre kimike.

Një nga rrethanat e shpeshta të hipoksisë është iskemia, që krahas furnizimit të pamjaftueshëm me gjak (me oksigjen) të indeve, krijon dhe ulje të substratit metabolik, në veçanti të glukozës, për këtë arsye, indet iskemike pesojnë dëmtime më të rënda dhe të hereshme, në krahasim me ato të shkaktuar vetëm nga hipoksia. Iskemia nga bllokimi i lumenit të arterieve koronare, perfundon me infarkt miokardi. Hipoksia zhvillohet dhe nga humbja e aftësisë të gjakut për të transportuar oksigjenin (anemite), ose nga helmimet me monoksid karboni, që formon monoksihemoglobinin, që bllokon transportin e oksigjenit në inde etj.

**Agjentët kimikë e medikamentozë.** Ekzistojnë shumë përbërës kimikë, si dhe medikamente, që shkaktojnë dëmtime qelizore, madje në këtë kategori janë përfshirë dhe lëndë kimike të thjeshta si glukozë, që kur përdoret në përqendrime hipertoniqe, e përmbys homeostazen elektrolitike dhe të ujit qelizor, duke çuar



ne demtime progresive, qe mund te rendohen deri sa te behen te pakthyeshme. Edhe oksigjeni ne perqendrim te larta eshte toksik. Disa substanca kimike kane efekt te larte toksik, madje jane te njohura si helme si arseniku, cianuri, zhiva, te cilat brenda disa minuta apo ore, mund te vrasin aq shume qeliza, sa shkaktojne vdekjen e individit. Dëmtimi i qelizave mund te zhvillohet nga lëndet qe ndosin ajrin, ushqimet dhe mjedisin, si insekticidet, herbicidet, mbeturinat teknologjike te industrise kimike, nga substanca me perdorim social (alkooli, droga), por demtohet dhe nga medikamentet, qe mund te shkaktojne semundje jatrogjene, madje perbejne 5 % te rasteve te shtruar ne spitale.

**Agjentët fizike.** Përfshihet nje grup faktoresh, qe demtojne qelizat ne menyra te vecanta dhe brutale si: traumat mekanike, temperaturat shume te ulta (ngrirja), temperaturat shume te larta (djegia), ndryshimet e shpejta te presionit atmosferik, rrezatimi jonizues e berthamor, goditja elektrike (industriale e atmosferike) etj.

**Agjentët biologjikë.** Jane shkaqet kryesore e me te shpeshta te demtimeve te kthyeshme e te pakthyeshme dhe te vdekjes qelizore. Ne kete grup bejne pjese nje mori e madhe qeniesh nga submikroskopike si viruset, deri ne formacione te medha (platelmintet), ndersa ndermjet ketyre dy skajeve përfshihet nje numeri i madh organizmash mikroskopike si rikeciet, bakteriet, myknat dhe parazitet.

- *Agjentet infektivë:* Mekanizmat permes te cileve agjentet infektive shkaktojne demtime qelizore, jane komplekse e te shumellojta, madje ne disa raste jane te pa qarta e misterioze. Kryesisht, bakteriet, veprojne nepermjet çlirimit te ekzotoksineve dhe pasi vriten, veprojne mbi qelizat me endotoksinat, por veprojne dhe me antigenet e vet, duke provokuar pergjigje e reaksione imunitare. Me keto mekanizma patogenike veprojne dhe protozoaret, myknat dhe helmintet.

Nder agjentet infektiv me veprim demtues te posaçme jane viruset, mikro-organizma, qe behen agresive kur hyjne brenda ne qelizen e gjalle, ku krijojne modifikime te metabolizmit qelizor, per t'i shfrytezuar ne funksion te replikimit e te mbijeteses se tyre. Proteinat virale te perpunuara gjate infeksionit viral behen toksike per qelizat. Kur virusi nuk e shkaterron qelizen, atehere DNA virale do te inkorporohet ne genom e qelizes, duke shkaktuar vdekjen me apoptoze e kur apoptoza mungon, nxisin proliferimin e transformimin malinj te qelizes.

Efekti demtues i agjenteve infektiv nuk varet vetem nga agresiviteti apo virulenca e tyre, por dhe nga aftesia reaguese e qelizes, nga forcat e organizmit per t'i u kunderpergjigjur me sistemet e veta mbrojtese inflamatore dhe imunitare.

- *Reaksionet imunitare.* Sistemi imunitar eshte i dobishem per te shpetuar jeten qelizore, por mund te shnderrohet dhe ne faktor demtues e vdekjeprures, madje ne kete rast dhe pse eshte reagim mbrojtës kunder agjenteve biologjike, reaksioni imunitar mund te jete shkak i demtimit dhe i vdekjes se qelizes, si ndodh p.sh ne shokun anafilaktik e ne semundjet autoimmune.

- *Ndryshimet genike.* Lendimi i geneve behet shkak i demtimeve qelizore, ku mund te shprehen ne menyre grossolane ne keqformimet kongenitale te tipit te sindromes Down, ose ne menyre me te sterholluar me alteracione ne kodifikim, si ndodh me hemoglobinen e anemise drepanocitare. Nje numeri i madh gabimesh kongenitale te metabolizmit, rrjedhin nga anomalite enzimatike, ku defektet genike çojne ne mungesa te nje enzime, ose ne alteracione te nivelit kodifikues te DNA-s, te shprehur me grumbullim brenda ne qelize te lendeve te ndryshme si lipide, karbohidrate, pigmente etj.

- *Prishja e ekuilibrit nutritiv.* Mbetet ende nje nder shkaqet e demtimeve qelizor. Defiçiti kaloriko proteinik, krijon demtime te renda qelizore, madje eshte shkak-tari i nje numeri te madh vdekjesh, ne vecanti ne popullaten e vendeve te botes se trete. Dhe mbiushqyerja, eshte shkak i demtimeve qelizore per "super te privi-



legjuarit" e botes moderne, ku krahas ateriosklerozes dhe obezitetit, ne keta subjekte shkakton mingarkim dhjamor te qelizave me gjithë pasojat qe rrjedhin.

### 2. 1. 3. Mekanizmat e dëmtimeve qelizore.

Mekanizmat biokimike per zhvillimin e demttimeve qelizore jane komplekse, madje mbeten per t'u qartësuar shume probleme. Ekzistojne shume shkaktare, por ende nuk njihet menyra e veprimit te tyre mbi qelizat dhe nuk eshte bere plotesisht e qarte: çfare i bashkon shume shkatëre ne krijimin e te njejtë demtim qelizor? Pse tipe te ndryshme qelizash shprehin diferenzë ne lendushmeri dhe me pergjigjie ne forma specifike demtimi? Pse te njejtat qeliza dhe ne te njejtin ind pesojne demtime te ndryshme nga i njejtë shkaktare? Nga ana tjetër, organelat, makromolekulat, enzimat, sistemet e veçanta biokimike dhe materialet genike te qelizes, jane ngushtesisht te nderlidhura, aq sa eshte e veshtire te dallohet kush prej tyre eshte objekti paresor i goditjes, per ta veçuar nga vargu i demttimeve te zhvilluara si efekte dytesore. Mbetet ende nje enigem percaktimi i *"pragut te mos kthimit"*, pra kur dhe sa eshte i rende demtimi struktural, sa te dorezohet e te behet i pakthyeshem, duke e çuar qelizen ne vdekje. Pavaresisht nga keto paqatesi, shumica e mekanizmave te zhvillimit te demttimeve qelizore jane sqaruar:

a. *Mekanizmat patogentike kryesore te demttimeve qelizore, jane nga hipoksia dhe nga agjentet kimike. Njihen pesë sisteme te lendueshme te qelizes:*

- integriteti i membranës qelizore, nga e cila varet homeostaza jonike-osmotike e qelizes;
- respiracioni aerobik, qe perfshine fosforilimin oksidativ dhe prodhimin e ATP;
- sinteza e enzimave dhe e proteinave strukturale;
- citoskeleti i qelizes;
- ruajtja e integritetit genik te qelizes.

b. *Elementet biokimike dhe strukturale te qelizes, jane ne raporte ndervaresie te ngushte mes tyre dhe demtimi i nje prej hallkave provokon shperthimin e vargut te efekteve dytesore. Kur demtohet respiracioni aerobik i qelizes, pengohet funksioni i pompës natrium energjia-dipendente (mban ekuilibrin elektrolitik) dhe shfaqen modifikime te permbajtjes ne uje e ne elektrolite te qelizes.*

c. *Modifikimet morfologjike te qelizes manifestohen, vetem kur ndryshohen disa sisteme strukturale dhe biokimike kritike te metabolizmit. Demtimet vdekje-prurese kerkojne kohe deri sa te konsolidohen, ndryshe nga demtimi i rikthyeshem, qe zhvillohet shpejt. Fryrja qelizore eshte nje modifikim morfologjik i rikthyeshem, qe zhvillohet ne disa minuta, ndersa shenjat e dukshme te vdekjes te qelizes se miokardit shfaqen 10 - 12 ore pas iskemise totale, ndonese mjaftojne 20 minuta, qe demtimi te behet i pakthyeshem. Pra, modifikimet ultrastrukturale nisin me heret se demtimet, qe ne shikojne ne mikroskopin optik.*

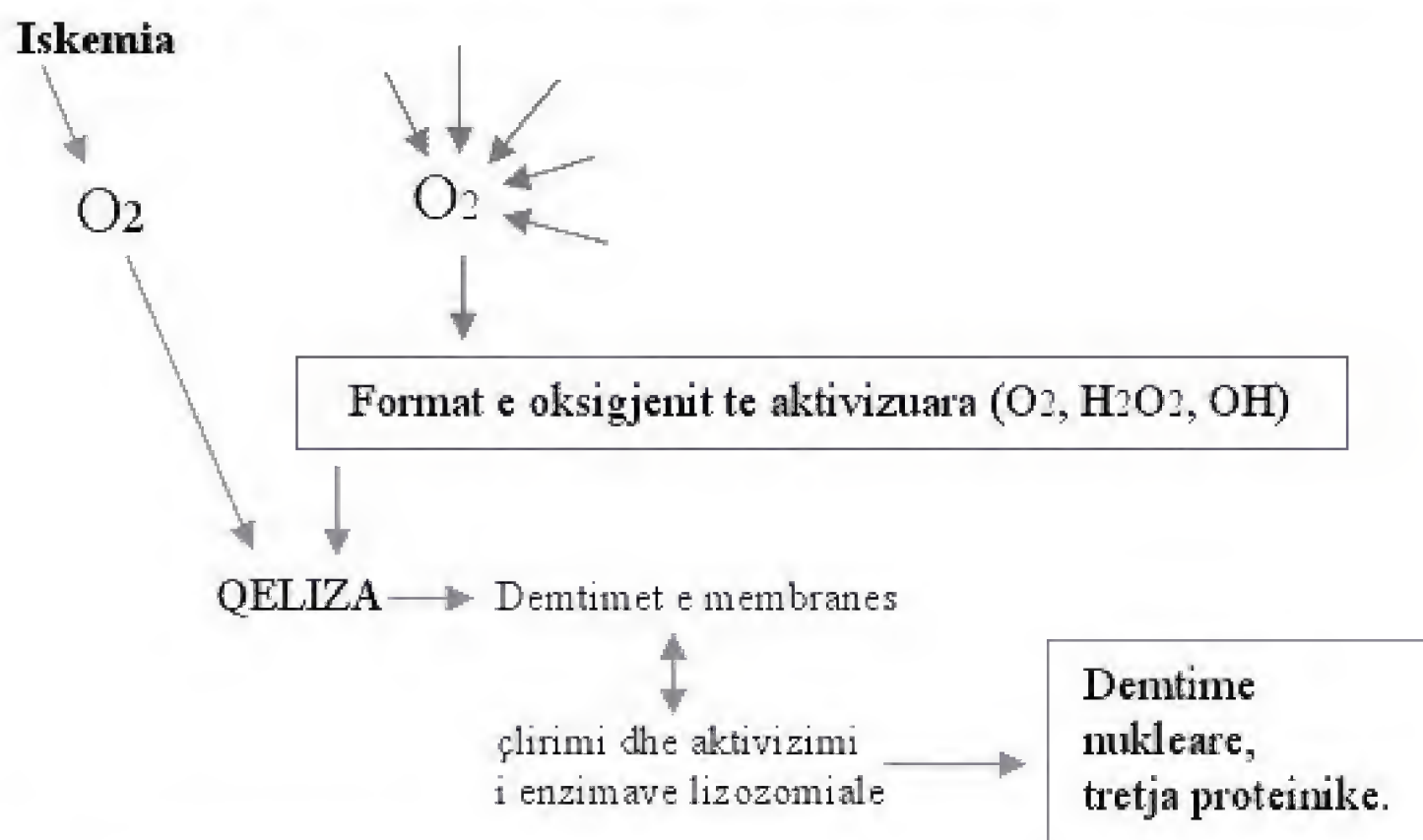
d. *Reaksioni i qelizes ndaj agjentit, varet nga tipi i shkaktarit dhe cilesite e tij agresive, nga tipi i demtimit qe zhvillon, nga kohezgjatja dhe nga intensiteti i veprimit. Kesisoj, doza te vogla te nje toksine mund te krijojne demtime te rikthyeshme te homeostazes osmotike te ujit brenda qelizes, por kur jane ne doza te larta, rritet intensiteti demtues, sasia e demtimit dhe koha e veprimit, madje e njejta toksine, qe kish krijuar demtime te kthyeshme, tani provokon vdekjen e menjehershme te qelizes.*

e. *Rezultati i demtimit qelizor varet edhe nga tipi dhe aftesite pershtatese te qelizes, qe e orientojne qelizen te menjanoj demtimin, duke u pershtatur ne rrethanat e mjedisit te tronditur.*

f. *Pergjigjia e qelizes, aftesite e saj pershtatese dhe intensiteti i demtimit varen dhe nga gjendja nutricionale e hormonale e organizmit, nga kerkesat metabolike*



te qelizes ne rrethanat e reja te homeostazes se lënduar. Gjendja intrinseke e qelizes, ndikon ne percaktimin tipit te dëmtimit, qe peson qeliza gjate ciklit jetesor. Shembull paradigmatic eshte muskulatura e strijuar e kembes, e cila vihet ne qetesi per te duruar iskemine, ndersa qelizat e miokardit nuk veprojne ne kete menyre, pasi jane shume te ndjeshme ndaj mungeses se oksigjenit dhe hipoksia krijon nje shtate metabolike te pafavorshme, aq sa nuk arrine te perballoje funksionin kontraktues te miokardit e per rrjedhoje qelizat e miokardit pesojne dëmtime te renda, shpesh te pakthyeshme e peson nekroze.



- ③ Hipoksia HIPOKSIKE → ulja e presionit parcial te O<sub>2</sub> ne gjak, por me permbajtje hemoglobine ne sasi normale.
- ③ Hpoksia ANEMIKE → nga mungesa sasiore e hemoglobines, çka krijon pamjaftushmeri te transportit O<sub>2</sub> ne inde.
- ③ Hpoksia STAZIKE ose QARKULLUESE → kur dëfektet e vazave pengojne indet qe te marrin sasine e duhur te O<sub>2</sub> dhe pse eshte ne sasi normale ne gjakun arterial (iskemia).
- ③ Hpoksia HISTOTOKSIKE → presioni parcial i O<sub>2</sub> ne gjakun arterial, hemoglobina dhe vazat jane normale, por kur qeliza dëmtohet, behet e pafate te shfrytëzoj O<sub>2</sub> qe vjen ne sasi normale.

Fig. 2. 2. Roli i hipoksise ne dëmtimet qelizore dhe tipat e hipoksise.

## 2. 2. DËMTIMI HYPOKSIK I QELIZËS.

Vazhdimesia e ndodhive, qe ndjekin dëmtimin hypoksik akut, eshte studiuar si te njeriu dhe ne kultura indore, por modeli me i arritur eshte realizuar ne eksperimente ne kafshe, me lidhjen e arteries koronare kryesore. Ndryshe nga qeliza muskulare e skeletit, ku masa miofibrilare perfshine 80 – 90 % te volumit qelizor, ne qelizen e miokardit miofibrilet perbejne vetem 50 %, ndersa 40 % te volumit e zënë mitokondret, ku zhvillohen te gjitha proçeset oksidative te metabolizmit aerobik ( $\beta$ -oksidimi nga acil-CoA, oksidatimi i acidit piruvik, cikli i Krebs, vargu transportues i elektroneve, fosforilimi oksidativ etj). Kjo pasuri ne mitokondre tregon, pse qeliza e miokardit varet energjikisht nga metabolizmi oksidativ aerobik (nga oksigjeni molekular) dhe njekohesisht tregon pse vuan me



shume nga hipoksia. Dëmtimi i miokardit nga hypoksia shprehet ne dy forma: demtime te rikthyeshme dhe me demtime te pakthyeshme.

### 2. 2. 1. Dëmtimet qelizore të rikthyeshme.

Pika e pare e goditjes nga hypoksia eshte respiracioni aerobik i qelizave te miokardit, qe shprehet me nderprerje te fosforilimit oksidativ ne mitokondre. Kur presioni i oksigjenit brenda qelizor ulet, atehere ulet dhe fosforilimi oksidativ dhe per pasoje, ulet sinteza e ATP (pakesohet ATP), rritet ADP dhe AMP. Humbja e burimit energjistik te qelizes miokardiale, si dhe ndryshimi i raportit ADP/ATP, shprehen me efekte te shtrira ne shumicen e organelave intraqelizore, veçanarisht ne mitokondret, qe pesojne rritje te permeabilitetit te membranës se brendeshme, te ndjekur nga tkurrja e me pas fryrja e vete mitokondrit.

Mungesa e  $O_2$ , pakesimi i ATP, rritja e AMP nxisin çlirimin e enzimes fosfofruktokinaza, e cila rrit glikolizen anaerobike, qe mbane ne aktivitet burimet energjitike qelizore, duke prodhuar ATP nga glikogeni me rruge qe nuk kerkon oksigjen (Fig 2. 3). Kesisoj glikogeni konsumohet shpejt, çka verifikohet histologjikisht ne ngjyrimin e indit me tekniken P.A.S, ku shihet pakesimi i depove glikogenike ne citoplazmen qelizore.

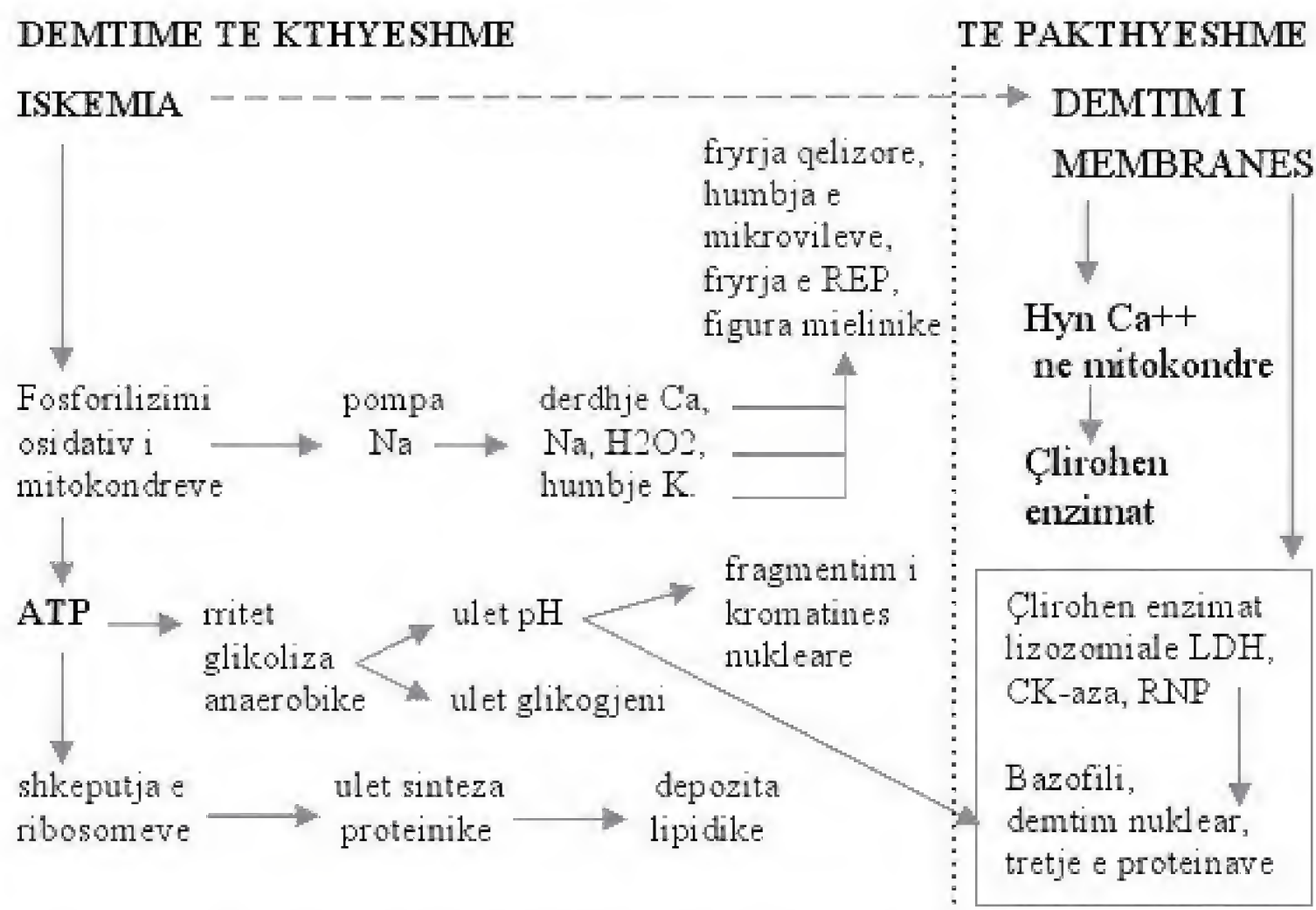


Fig. 2. 3. Paraqitja skematike e ngjarjeve qe ndodhin ne demtimin iskemik.

(CK – kreatinkinaza, LDH – dehidrogenaza laktike, RNP – ribonukleoproteina).

ATP prodhohet ne rruge anaerobike dhe nga kreatinfosfati, me nderhyrjen e enzimes kreatinkinaza. Ne keto rrethana, glikoliza anaerobike, çon ne shtimin e acidit laktik dhe te fosfateve inorganike, qe burojnë nga hidroliza e estereve te fosforit dhe se bashku reduktojnë pH brenda qelizes, duke tronditur funksionin e proceseve metabolike. Keto ndryshime biokimike, pasohen me dendësim te kromatinës, qe deshmon se ka nisur tronditja e berthames. Keto lendime qelizore, shfaqen brenda nje minuti pasi bllokohet arteria koronare dhe hipoksia ben, qe muskuli i zemres te pushoje kontraktimin, por kjo nuk do te thote se ka ndodhur vdekja e qelizes, pasi demtimet e mitokondrit jane ende te kthyeshme.



*Zhvillimi i metejshëm i hypoksise e demton integritetin e membranës qelizore, ndërsa enzima ATP-aza, frenon pompen e natriumit dhe zhvillon fryrjen akute të qelizës (edema). Normalisht, qeliza ka presion të lartë osmotiko-kolloidal të brendshëm, i krijuar nga përqendrimi i lartë intraqelizor i proteinave, ndërsa përqendrimi intraqelizor i sodiut dhe i joneve të tjera, është më i ulët se në mjedisin ekuqelizor. Ky raport në vlera të ndryshme të presionit osmotiko-kolloidal ndërmjet dy mjediseve, mbahet nga e energjia dependente ose pompa e natriumit e membranës qelizore.*

Në këtë fazë të lëndimit, rol të rëndësishëm luan sistemi i enzimave qelizore, si rritja e aktivitetit ATP-aza, që e pakeson ATP e më pas ndodh hyrja dhe grumbullimi intraqelizor i natriumit dhe për pasoje dalja e potasit jashtë qelizës. Rritja e  $\text{Na}^+$  intraqelizor shoqërohet me hyrjen e ujit brenda në qelize, çka shprehet me zgjerim të retikulit endoplazmik, fryrje e aparatit të Golxhit dhe shpërbashkim të polizomeve. Rritja izozmotike e ujit dhe alterimi i sintezës proteike çojnë në fryrje të qelizës, në tendosje të membranës së saj, ulje të rezistencës elektrike dhe në kalimin e proteinave nga citoplazma për në mjedisin ekuqelizor, pra ndodh zbrazja e proteinave citoplazmike në mjedisin ekuqelizorë.

Në fryrjen qelizore ndërhyjnë dhe rritja e ngarkesës osmotike intraqelizore e kataboliteve të metabo-lizmit, si të fosfateve inorganike, të laktateve e të nukleosideve purinike, që dalin nga metabolizmi anaerobik.

*Thëllimi i hypoksise çon në shkeputjen e ribozomeve nga retikuli endoplazmik granular dhe në shpërberjen e polizomeve në monozome. Këto dukuri rrjedhin nga prishja e bashkeveprimit të pompës natriumit në membranat e retikulit endoplazmik dhe me ribozomet. Vazhdimi i hipoksise rrit permeabilitetin e membranave dhe ul funksionet e mitokondreve, procese këto që ndërlikohen me shfaqjen e fshikzave në sipërfaqen e qelizës, zhdukjen e mikrovileve, shfaqjen e figurave "mielinike" në citoplazëm (pasoje e shpërberjes së lipoproteinave membranore), me fragmentim të membranës plazmatike dhe të membranave të organelave të shkatërruara, të cilat grumbullojnë ujë ndërmjet strukturave lamelare e modifikojnë pH e ambientit jonik të qelizës, tashmë të lënduar. Në këtë gjendje, mitokondret fryhen e kondensohen, formojnë densitete amorfë, thyhen kreshtat (Fig. 2. 4); retikuliendoplazmik zgjerohet, shtohet uji,  $\text{Na}^+$ , kloruret, por pakesohet potasi dhe qeliza enjtet. Këto dëmtime miokardiale konsiderohen të kthyeshem.*

Qeliza e epitelit intestinal në mikroskop optik fryhet, nga përmbajtja e shtuar e vakuolave ujore, çka tregon se nuk është në gjendje të ruajë homeostzen e kriprave e të lengjeve, sepse humb funksionet e pompës jonike të membranës ATP-dipendente, madje përmban grumbullime yndyrnash në citoplazëm dhe njëkohësisht keputen mikrovilet (Fig. 2. 5).

Më thellimin e iskemisë në qelizën e miokardit, rritet permeabiliteti i membranës, për pasoje ndodh humbje e koenzimave esenciale (citokromi C), pakesohen proteinat e acidet ribonukleike, pakesohen proteinat apoptozike etj. Përqesimi i qelizës së lënduar, perfundon me zhvillimin e dëmtimeve të rënda, madje disa bëhen të pakthyeshme, të shprehura me berthamen pinotike, krijohen densitete amorfë, keputen kreshtat e mitokondreve dhe formohen depozitime të shumta kalcike (Fig. 2. 6), shkatërrohet membrana plazmatike e qeliza vdes. Të njëjtat dëmtime të gjera zhvillohen dhe në qelizën e epitelit të mukozës intestinale (Fig. 2. 7).

### 2. 2. 2. Dëmtimet e pakthyeshme të qelizës.

Në fakt nuk është konfirmuar ende një spjegim biokimik i pranueshëm, që të na bindi për kalimin nga një gjendje e rikthyeshme, në një gjendje me dëmtime të



pakthyeshme, qe çon ne vdekjen e qelizës. Thellimi i hypoksisë dhe respiracioni anaerobik ne qelizën miokardiale, krijon demtime te pakthyeshme, te shprehura me vakuolizim intensiv te mitokondreve, me thyerje te kreshtave dhe me formim strukturash dense ne shtrojen e tyre, demtime keto qe shoqerohen me lendime te membranës plasmatike e enjtjen e lizosomeve.

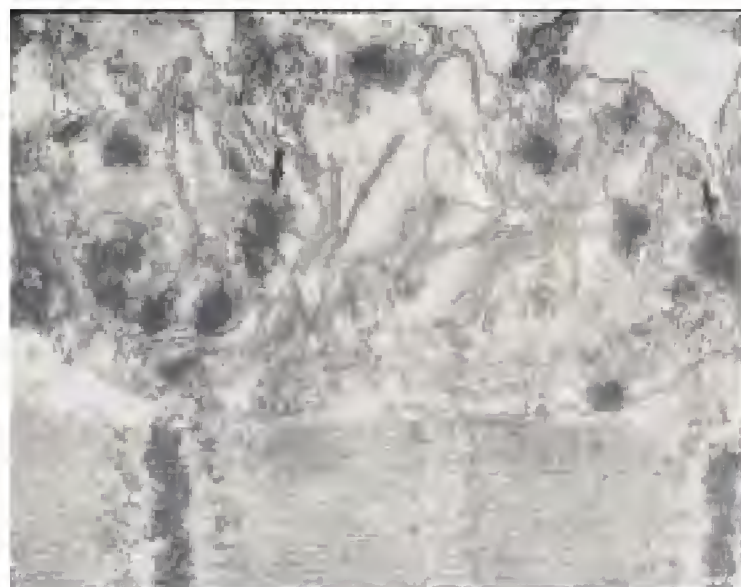


Fig. 2. 4. Mitokondri me densitete amorfe e me thyerje te kreshtave.

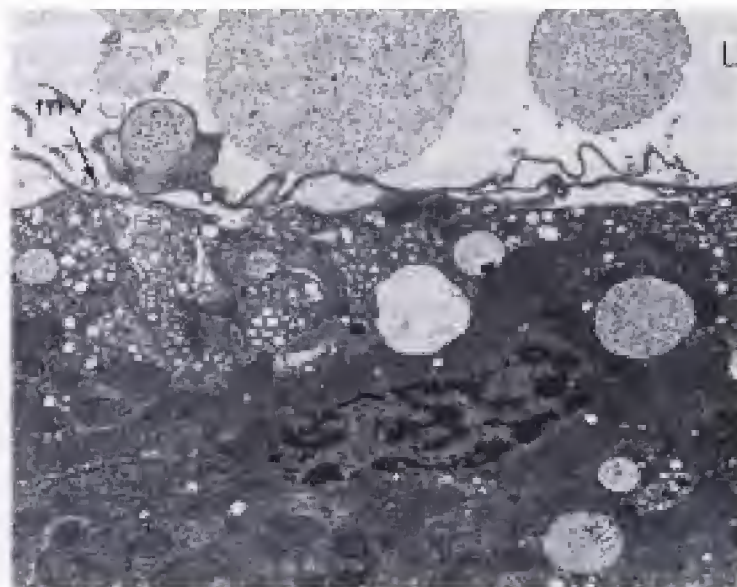


Fig. 2.5. Zhdukja e mikrovile-vileve dhe zgjerim te mitokondreve.

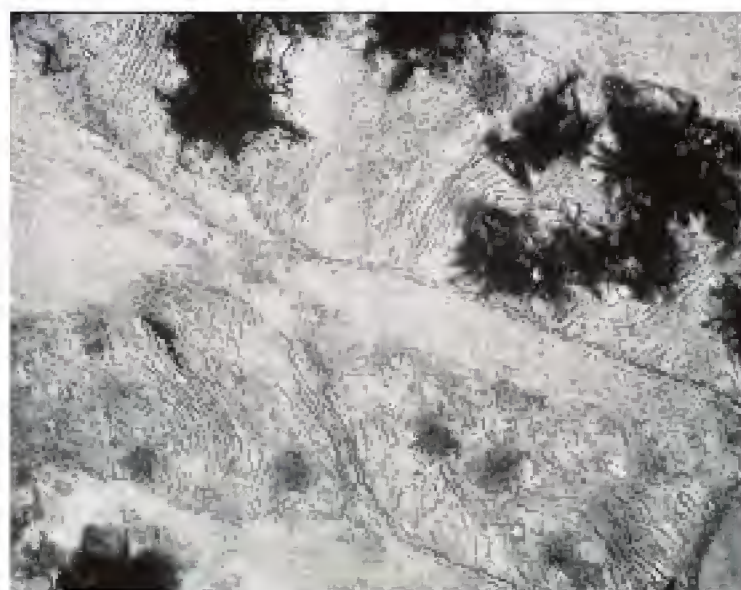


Fig. 2. 6. Mitokondri me densitete amorfe, me keputje te kreshtave dhe depozita kalciumi.

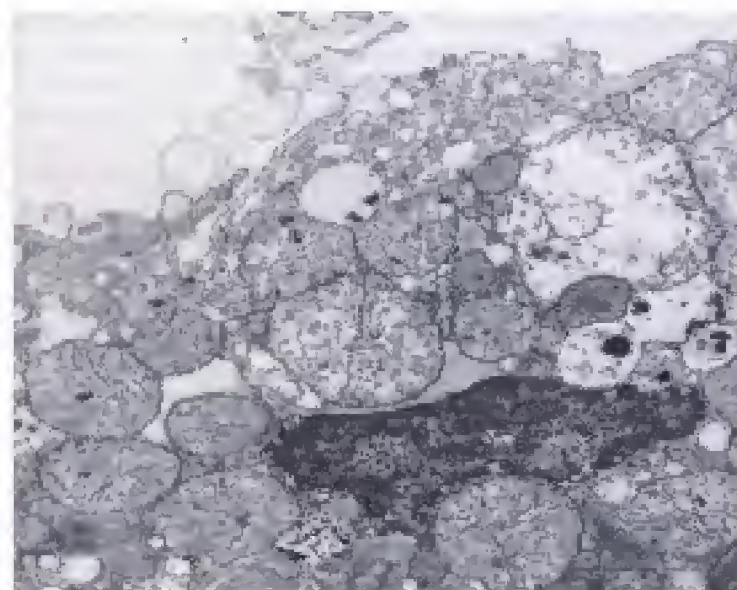


Fig. 2.7. Dentimi i pakthyeshem: prishja e membranës qelizore, nukleusi piknotik.

Ne mitokondret zhvillohen reaksione energjitike (cikli i acidit citrik, transporti i elektroneve, fosforilizimi oksidativ) dhe demtimi i tyre do te provokojë se pari një defiqat energjistik te qelizës. Ne se miokardit iskemik do te rifurnizohet me gjak, atehere do te ndodhi hyrje masive e  $Ca^{++}$  brenda ne qelize, qe grumbullohet ne matriksin mitokondrial, ndersa membrana qelizore e rrit permeabilitetin çka çon ne humbje te proteinave, te koenzimave, te acideve ribonukleike dhe te metaboliteve, qe sherbejne per prodhimin e ATP, pra ndodh varferimi perberesve fosforilues intraqelizor. Prania e densiteteve amorfe dhe e depozitave te  $Ca^{++}$  ne shtrojen mitokondriale te miokardiocitit (Fig 2. 6), jane treguesit e hershem te instalimit te demtimeve te pakthyeshme, qe shihen rreth 30-40 minuta pas fillimit te iskemisë miokardiale.

Thellimi i demtimit te pakthyeshem eshte pasoje e lendimit te membranës te lizosomeve. Si rezultat i glikolizes, i grumbullimit te laktateve dhe i hidrolizes te estereve te fosforit, ndodh renia e pH qelizor, qe se bashku me ndryshimin e perberjes jonike te qelizës (shtim i Na, humbja e K, permbytja e qelizës me  $Ca^{++}$ ), shkaktojne lendimin dhe çarjen e membranave te lizomit, çka pasohet me derdhjen e enzimeve ne citoplazem dhe aktivizimin e hidrolizes acide te qelizës. Shtimi i enzimeve RNA-aza, DNA-aza, proteazave, fosfatazave, glukosidazes,



katepsines etj., shkaktojnë tretje enzimatike të perberesve qelizore, të pasuara me humbjen e ribonukleoproteinave, të dezoksribonukleoproteinave e të glikogenit, çka shoqërohen dhe me dëmtime të berthames qelizore. Duke përshkruar keto ndodhi, Farber formuloj konceptin e “thesit të grisur”, që do të thotë se nga çasti kur lizozomet grisen, derdhen enzimmat, perberesit qelizor treten e degradojnë në mënyrë progresive dhe mbeturinat qelizore, së bashku me enzimmat, derdhen në mjedisin jashtëqelizor dhe anasjelltas, nga mjedisi ekstraqelizore makromolekulat hyjnë në qelize (Fig. 2. 8).

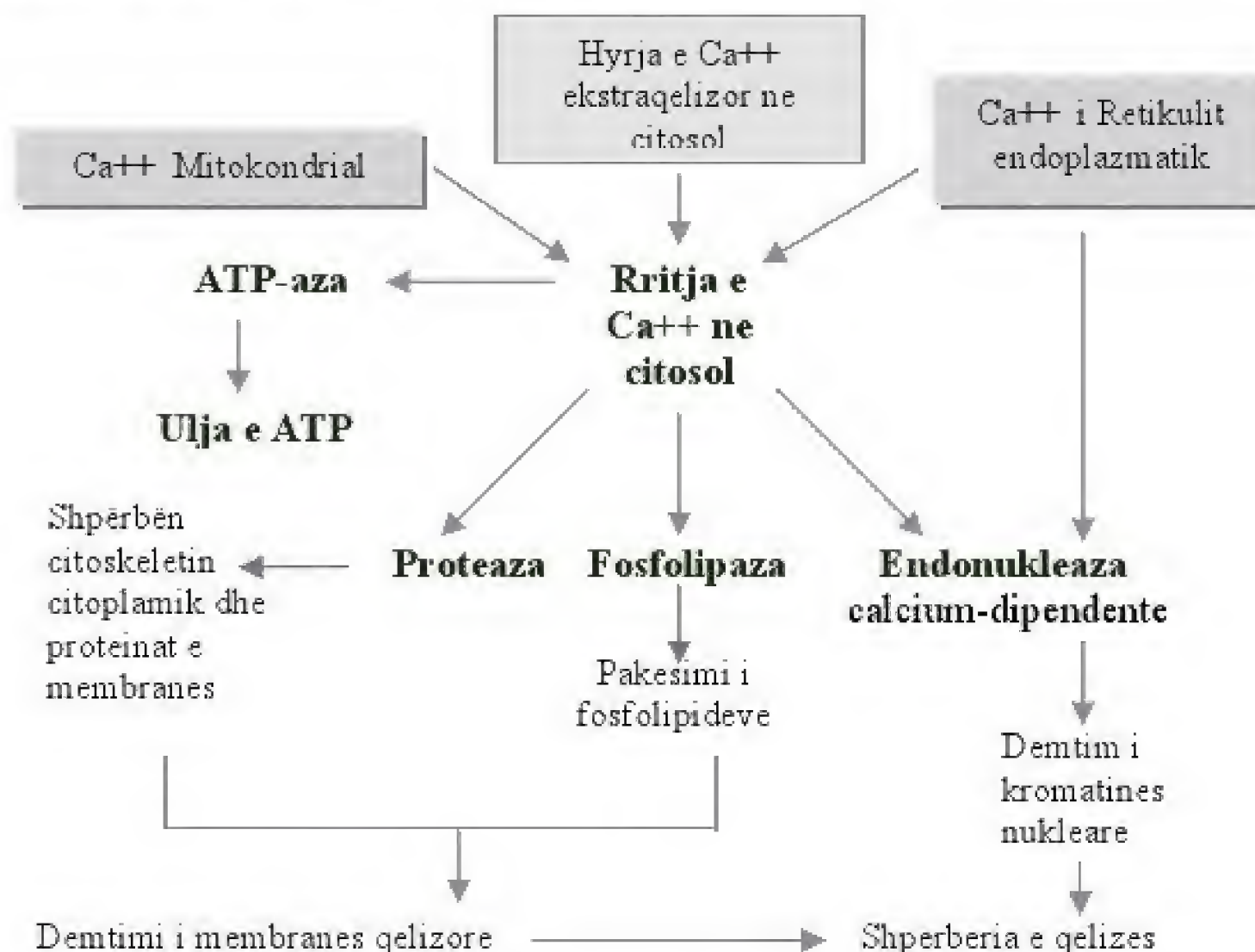


Fig. 2. 8. Humbja e fosfolipideve nga shtimi intraqelizor i  $\text{Ca}^{++}$ .

Nga kjo shpërberje strukturale e funksionale, qeliza vdes dhe shndërrohet në një masë amorfë fosfolipidike, ose me sakte në një sarkofag të mbushur me “figura mielike”, që në vazhdim fago-citohen nga qelizat normale, ose degradojnë në acide yndyrore, ku me pas kalci-fikohen duke formuar sapunet kalcike. Ky dëmtim i qelizave miokardiale, shprehet me derdhjen e enzimave lizozomiale nepermjet membranës hiperpermeabile, që çon në daljen dhe rritjen e përqendrimit plazmatik të grupit të enzimave si SGOT, SGPT, LDH e të keratinkinazës, madje kur në analizat laboratorike ato rezultojnë në nivele të larta, vlerësohen si tregues të rëndësishëm biokimik, që deshmon se kanë ndodhur dukuri të nekrozës të qelizave të miokardit.

**Mekanizmi i dëmtimit të pakthyeshem.** Dëmtimi i qelizes miokardiale nga hypoksia u përshkrua si një proces progresiv, që ndjek një rrugë e një periudhe kohe nga fillimi i proceseve të degradimit, deri në perfundimin kritik, tretjen nga enzimmat lizozomiale të qelizes. Keto dëmtime, varen nga disa faktore, që lidhen me tipin e qelizes, nivelin e specializimit qelizor, nga gjendja nutricionale e hormonale e indeve dhe organeve. Qelizat nervore tepër të specializuara, janë me të ndjeshme dhe pesojnë dëmtime kur hypoksia zgjat 3-5 minuta; qelizat epiteliale të tubujve veshkor i rezistojnë hipoksise për 30', hepatocitet mbijetojnë dhe 1-2 ore në gjendje hypoksie, ndërsa qelizat mezenkimale janë edhe më rezistente.



Keto veçori të tolerances qelizore kundrejt hypoksise, perbejne nje rezerve potenciale të vitalitetit qelizor, qe sot shfrytezohet nga shkenca e reanimacionit dhe nga kirurgjia e transplantit. Keto pasoja të hypoksise, kane shtruar nje varg problemesh praktike, qe kerkojne zgjidhje si p.sh: cili eshte pragu ku qeliza konsiderohet ende e gjalle dhe kur vdes? Sa kohe mund ta duroje qeliza hipoksine pa pesuar demtime të pakthyeshme? Kush jane demtimet kritike, qe percaktojne vdekjen nga hypoksia? Ne permbledhje, mund të themi se ekzistojne dy fenomene baze qe karakterizojne pakthyeshmerine e demtimit nga hipoksia:

- a. pafesia e mitokondreve për të rimarre funksionet, prishet fosforilimi oksidativ dhe ulet ATP;
- b. çrregullime të thella të funksionit të membranave të organelave dhe të membranës qelizore.

*Mosfunksioni i mitokondreve.* Proçeset e sintezës qelizore kane nevojë për fosfate, pra për materiale energjike në formë ATP. Pakësimi progresiv i ATP është rrethane kritike për qelizen, pasi ndalon respiracionin aerobik e për pasoje strukturat subqelizore asfiksohen. Në qelizat e miokardit, varferimi i ATP (ulja 90 % pas 40'), shoqerohet me çlirimin e enzimave dhe zhvillim të glikolizës anaerobike, qe rrit fosfatet inorganike dhe acidin laktik, çka shkakton shtangimin (rigor) të grupit të proteinave miofibrilare të miokardiocitit.

Qelizat, qe janë rezistente ndaj demtimit hypoksik, prodhojnë ATP në kushte anaerobike, ose e ruajnë përmbajtjen e ATP duke ulur harxhimin e saj. Demtimet e mitokondrit shpesh manifestohen me formimin në membranën e brendeshme, të një kanali me rrjedhshmeri të lartë, ose vrima e tranzicionit të permeabilitetit mitokondrial MTPT (Mitochondrial Permeability Transition Pore). Në fazat fillëtare ky lëndim është i kthyeshëm, me pas kjo vrimë jo selektive mbetet në se stimuli vazhdon. Me qe membrana ka rëndësi kritike për fosforilimin oksidativ, rritja e pakthyeshme e permeabilitetit, behet vdekjeprurëse për qelizen. Kur demtimi mitokondrial shoqerohet me daljen e citokromit C në citosol, atëherë nxitet apoptoza qelizore. Shpenzimi i lartë i ATP çon në shfaqjen e demtimeve të membranës qelizore.

*Demtimi i membranës qelizore,* perfaqeson një ngjarje themelore në patogenezën e demtimit të pakthyeshëm të qelizës nga hipoksia. Në fazat e hershme prishet mekanizmi i rregullimit funksional të volumit të qelizës, rritet permeabiliteti ndaj molekulave me origjinë jashtë qelizore (inulina) dhe shfaqen defekte ultrastrukturale të membranës. Ecuria e demtimit të membranës qelizore lidhet me demtimin e strukturave ndërtimore të saj, ndër të cilat rendisim:

- a. Humbja progresive e fosfolipideve. Baza biokimike e këtij demtimi është çlirimi dhe veprimi i fosfolipazës A, qe i degradon fosfolipidet strukturale (lizo-fosfolipaza) e kesisoj e tret membranën. Keto enzima gjenden normalisht në membranën e qelizës, ku aktivizimi i tyre varet ngushtesisht nga koncentrimi i joneve të  $\text{Ca}^{++}$  intraqelizor, qe zakonisht është  $10^{-7}$  M, i sekuestruar në mitokondret e në retikulin endoplasmik, por kur mungon oksigjeni, atëherë  $\text{Ca}^{++}$  çlirohet nga keto struktura dhe bie në citosol. Rritja e përqendrimit të  $\text{Ca}^{++}$  citoplazmik, provokon aktivizim të fosfolipazës endogene kalciodipendente (Fig 2.8). Hypoksia provokon prishjen e integritetit të membranës, rritje të permeabilitetit, qe shprehet me influks të joneve të  $\text{Ca}^{++}$  nga ambienti ekstrapeluzor (me përqendrim  $10^{-3}$  Molar), për në brendësi të qelizës, ku arrijnë përqendrime disa mijëra here më të larta se sa norma dhe kesisoj shkakton lëndimin e organelave e të berthamës qelizore. Nivelet e larta të  $\text{Ca}^{++}$  intraqelizor, rrisin permeabilitetin mitokondrial dhe nxisin apoptozën qelizore. Në disa inde iskemike, si në qelizat hepatike, demtimi i pakthyeshëm shprehet me rënie deri 50 % të fosfolipideve të



membranes. Skenari me tipik i ketij modeli zhvillohet ne qelizat e miokardit, kur sarkoplazma lëndohet nga iskemia dhe nga rivendosja e qarkullimit te gjakut, ku jonet e  $\text{Ca}^{++}$  inondojnë qelizat e miokardit te lënduara. Permbytja e citoplazmes me jone  $\text{Ca}^{++}$  perben "*coup de grace*" (goditja perfundimtare), pasi i shnderron dëmtimet te pa kthyeshme, pra ndodh vdekja e qelizes. Gjate riperfuzionit te miokardit, kalciumi kapet me përtese nga mitokondret (lëndohen ne menyre permanente), frenohen enzimat dhe denaturohen proteinat (Fig 2. 9). Keto dukuri perfaqesojne nekrozen koagulative te qelizave te miokardit.

## ISKEMLIA

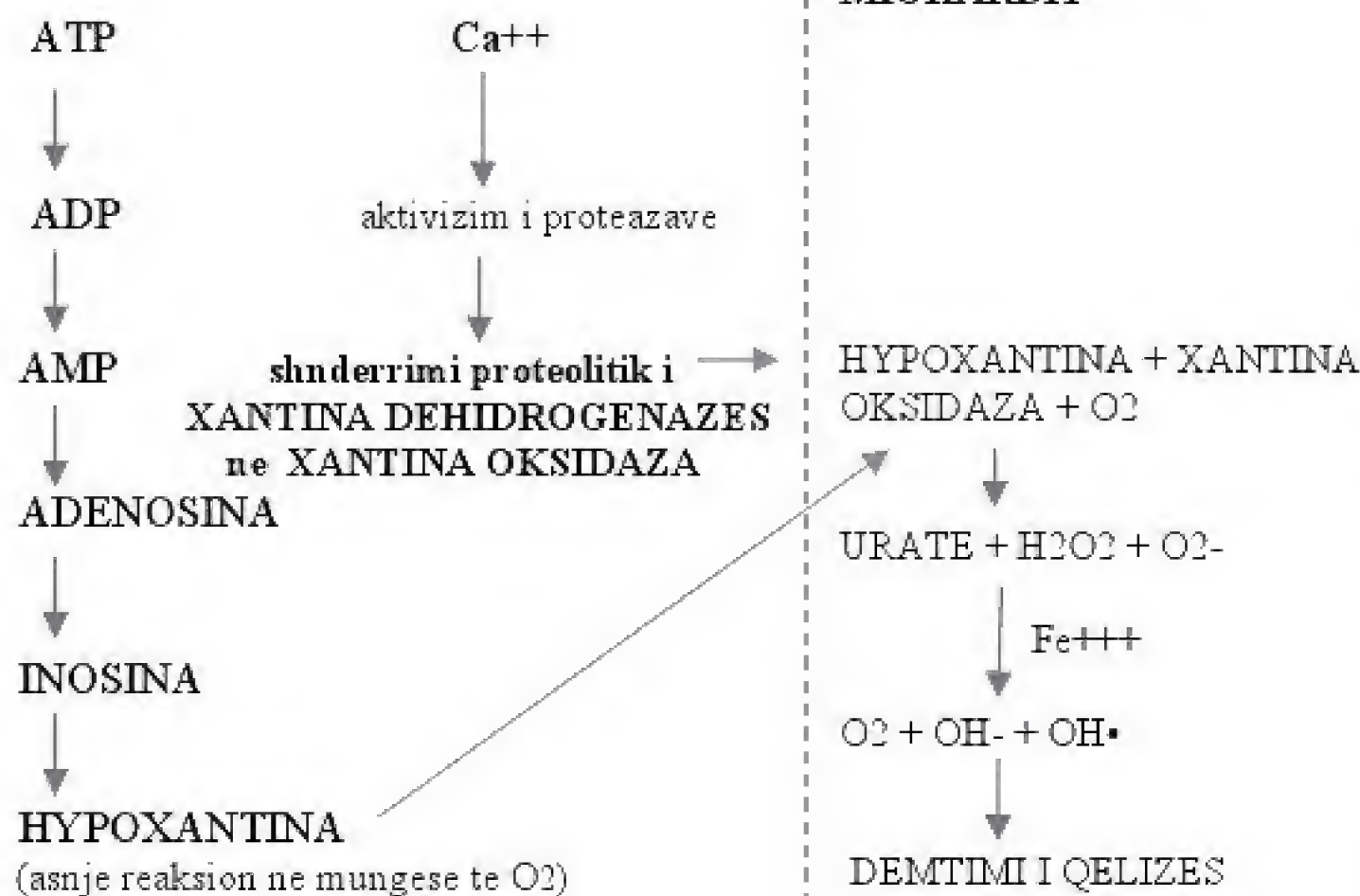


Fig. 2. 9. Dëmtimi i qelizes nga iskemia dhe riperfuzioni.

b. Anomalite e citoskeletit. Nder mekanizmat qe lendojnë membranen e qelizave te miokardit, renditen dhe dëmtimet e filamenteve intermediare, qe ankorojnë fibrat miokardiale njera me tjetren dhe mbajne turnoverin e sarkolemes.

Iskemia shkakton shperberje e shqitje te citoskeletit nga membrana qelizore, e cila peson palosje e çarje. Ne favor te kesaj hipoteze eshte rritja e degradimit te vinkulines, nje proteine fibrilare e citoskeletit, qe shperbehet nga proteazat intra-qelizore te shtuara nga rritja e perqendrimit te kalciumit ne citosol.

c. Radikalet toksike te oksigjenit. Jane molekula toksike, me efekt dëmtues mbi membranat dhe perberesit e tjere qelizore. Prania e tyre ulet ne iskemine e miokardit, por kur rivendoset fluksi i gjakut, prodhimi i tyre rritet, madje shtimi i radikaleve te lira te oksigjenit ne kete terren, vjen nga leukocitet polimorfonukleare, qe infiltrojne zonen iskemike, gjate rivendosjes te perfuzionit te gjakut.

d. Prodhimet e lipideve te degraduara. Gjate degradimit te fosfolipideve ne qelizen iskemike, grumbullohen produktet katabolike, si acidet yndyrore te lira te paesterifikuara, acilkarnitina dhe lizofosfolipidet, te cilet zotrojnë nje efekt tretes mbi membranat, madje jane ne gjendje t'i ngjiten ne dopio shtresa lipidike dhe te zevendesojne fosfolipidet e membranes duke shkaktuar modifikime te permeabilitetit membranor dhe te krijojnë alteracione elektrofiziologjike te qelizes. Nga kjo panorame, shihet se dëmtimi i pakthyeshem nga hypoksia, krijohet nga pri-



shja e fosforilimit oksidativ të qelizës, që shprehet me rënien e ndjeshme të ATP vitale. Gjithashtu, rezultoi se demtimi i membranës është fenomen kritik në zhvillimin e demtimit të pakthyeshem të qelizës; se jonet e kalciumit janë mediatoret e çrregullimeve biokimike, që perfundojnë me instalimin perfundimtar të demtimeve vdekjeprurëse të qelizës. Demtimi i pakthyeshem nuk mund të jetë rezultat i një aksioni të vetëm dhe nga demtimi i një strukture të vetme të qelizës, por përfaqëson shunën e një vargu ndryshimesh, që gradualisht konvergohet në përmbyshjen e homeostazës, pra që kapërcejnë pragun e aftësive mbrojtëse e përshkatese të qelizës së miokardit.

### 2.3. DËMTIMET QELIZORE NGA AGJENTËT KIMIKË.

Një numër i konsiderueshëm agjentesh kimike, fizike, infektive, si dhe procesi i lizës imunitare, e demtojnë qelizën, duke vepruar me aksion kimik mbi membranën dhe organelat e rëndësishme, por ende mbeten të pazgjidhura disa nga mekanizmat patogenetike të demtimit kimik të qelizës, si natyra biokimike e goditjes së parë dhe ndërveprimi i agjentit toksik me membranën qelizore.

Faktoret kimike veprojnë në mënyra të ndryshme. Disa bakterie (*Clostridium perfringens*), sekretojnë ekzotoksinat dhe fosfolipazën A, që veprojnë mbi fosfolipidet strukturale të membranës qelizore duke shkaktuar hidrolizën e lidhjeve estere, që i mbajnë të bashkuara keto grupe funksionale me glicerolin. Nga zhvillimi i këtyre reaksioneve, ndodhin demtime akute, të rënda të permeabilitetit të membranës, që shoqërohen me hyrje të ujit dhe të joneve jashtëqelizore ( $\text{Ca}^{++}$ ) në brendësi të citoplazmës qelizore.

Në rastet e helmimit me *klorur mercuri*, mercuri (zhivë) lidhet me grupet sulfidrike të membranës qelizore, duke shkaktuar rritje të permeabilitetit dhe frenimin e transportit të ATP-dipendente. Në helmimet me *tetraklorur karboni*, degradimi i kësaj substance në hepatocite, çliron radikale të lira ( $\text{CCl}_3$ ), që katalizojnë peroksidimin e lipideve strukturale të membranës qelizore, por vepron dhe mbi sistemin e membranave të organelave intraqelizore, që pesojnë rritje të permeabilitetit me të gjitha pasojat. Në demtimin nga agjentët kimikë, ndërhyjnë mekanizma komplekse, ndër të cilët disa shkaktojnë demtime të rikthyeshme të membranës plazmatike, por dhe demtime të pakthyeshem e vdekje të qelizës.

Pika kyçe e lëndimit të qelizës nga lëndët kimike është veprimi mbi *membranën qelizore*, që demtohet me dy mekanizma:

- a. nga veprimi direkt, duke krijuar lidhje kovalente të një metaboliti me elementa makromolekular të membranës, ose me membranat e disa organelave;
- b. aktivizimin nepermjet konvertimit në metabolite toksike, si radikale të lira reaktive ( $\text{CCl}_4 - \text{CCl}_3$ ), që i demtojnë qelizat nepermjet peroksidimit të lipideve.

#### 2.3.1. Dëmtimi i qelizës nga radikale të lira.

Radikale të lira njihen për aftësitë reaktive dhe toksike në zhvillimin e demtimeve qelizore, çka është konfirmuar në shumë procese patologjike të shkaktuara nga agjentët kimikë, nga rrezatimi, nga toksiciteti i oksigjenit të gazrave të tjerë, shihet në procesin e plakjes qelizore, në sëmundjen e rrezeve X, në demtimet indirekte nga bakteriet e shkatërruara prej qelizave fagocitare gjatë inflamacionit, nga shkatërrimi i qelizave neoplazike prej makrofageve, nga demtimi i qelizës endoteliale etj. Bazat fizikokimike të radikaleve të lira në demtimet qelizore janë:

**Reaksioni i radikaleve të lira.** Radikale të lira janë atome ose grupe atomesh, që kanë humbur një elektron në orbiten e jashtme, çka i favorizon të formojnë



lidhje kimike me strukturat qelizore. Energjia e krijuar nga keto atome të paqendrueshëm, çlirohet nepermjet reaksioneve me molekulat fqinje, që mund të jenë substanca inorganike dhe organike (proteina, karbohidrate, lipide, molekula kyçe të membranës qelizore, acide nukleike). Qelizat prodhojnë energji duke e reduktuar  $O_2$  molekular në ujë. Gjate këtij procesi, prodhohen sasi të vogla oksigjeni reaktiv, që është një nenprodhim i pashmangshëm i respiracionit mitokondrial. Qeliza është e paisur me një sistem mbrojtës, që i parandalon dëmtimet nga perberësit reaktive të oksigjenit, por dizekuilibri ndërmjet sistemit të prodhimit të lartë, me nivelin e ulët të eliminimit të radikaleve, krijon stress oksidativ, që i shoqëron qelizat në shumë procese patologjike.

Radikalet me të rendesishëm në aspektin biologjik përfshijnë metabolitet e perberësve kimikë e farmakologjikë, si dhe ato të formuar gjate reaksioneve metabolike endogene të tipit oksidativ (anionet superokside). Modeli më i njohur i dëmtimit kimik është peroksidimi lipidik i qelizës hepatike nga helmimi me  $CCl_4$ , i studiuar në kafshë eksperimentale. Efekti toksik i kësaj substance i dedikohet molekulës  $CCl_3$ , një radikal i lirë tepër toksik dhe reaktiv, që nderhyjnë në metabolizmin e yndyrnave të qelizës. Dëmtimi kimik i qelizës, shprehet me tipare të njëjta me dëmtimin nga hypoksia, të shkaktuar nga veprimi i radikaleve të lira hidroksile ( $OH \cdot$ ), atomet e oksigjenit ( $O_2 \cdot$ ) dhe të  $H_2O_2$  etj.

Pavarësisht nga origjina, radikalet e lira potencialisht reaktive, kimikisht të paqendrueshme dhe zakonisht në përqendrime të ulta në inde, janë në gjendje të shpërthejnë reaksione zinxhure, që zhvillohen ngadale, por që mund të përshpejtohen kur nderhyjnë nxitesit e reaksionit. Në keto rrethana, radikalet reagojnë me perberës të ndryshëm kimikë të qelizës, ku, që në fillim reaksionet autokatalitike me molekulat, i shndërrojnë ato në radikale të tjera, kështu që i thellojnë dëmtimet qelizore. Reaksionet nga radikalet e lira kryhen me tre procese:

- *Nisja e reaksionit*: ndodh kur prodhohen rishtaz radikalet e lira. Në terrene biologjike, ky proces kërkon burim të fuqishëm energjie të jashtme si p.sh rreze X, rreze ultraviolette, rrezatim jonizues, që ndërmjetësojnë hidrolizën e ujit duke prodhuar atome H e  $OH \cdot$ , tepër dëmtuese për qelizën; ose nga veprimi i radikaleve  $O_2 \cdot$  (me një elektron të lirë), që prodhohen gjate reaksionit të oksidimit.

- *Përhapja e reaksionit të radikaleve të lira*. Zhvillohet nepermjet reaksionit të transferimit të një atomi, ose nepermjet reaksionit të përshtatjes, që e bëjnë këtë sistem autokatalitik. Transferimi i një atomi është rasti më i shpeshtë e ky atom i transferuar mund të jetë hidrogjeni monovalent ose një halogjen.

- *Perfundimi i reaksionit nga radikalet e lira, ose inaktivizimi*, përfaqëson mekanizmat nepermjet të cilave qeliza mbrohet nga dëmtimet e radikaleve të lira, proces që realizohet në disa mënyra:

a. Me antioksidantët endogene ose ekzogjene, ndër të cilët rendisim: vitaminën E; perberësit sulfurik (cisteina, D-penicillamina); proteinat serike (ceruloplasmīna e transferina), që kanë aftësi të inaktivizojnë dhe të bllokojnë formimin e radikaleve të lira.

b. Me inaktivizim të superoksidit, i katalizuar nga enzima superoksidodismutaza (SODM). Jo të gjithë indet kanë enzimen SODM dhe katalazën, për rrjedhojë ndodh grumbullimi i radikaleve  $H_2O_2$  dhe  $O_2 \cdot$ , që çojnë në krijimin e një radikali tjetër të lirë oksidant të tipit hidroksil ( $OH \cdot$ ), që vepron e dëmton membranën qelizore. Roli i radikaleve në dëmtimet qelizore shihet në disa rrethana:

- Dëmtimi nga radiacioni. Radikalet  $OH \cdot$  dhe  $H \cdot$  të prodhuara nga radioliza e ujit, dëmtojnë acidet nukleik, duke hequr hidrogjenin nga pentozat dhe kështu formojnë radikale të lira të reja.



- Vrasja e bakterieve. Bakteriet e gëlltitura nga leukocitet vriten në fagolizozomet, duke prodhuar sasi të mjaftushme  $H_2O_2$  dhe radikale të tjera toksike. Dëmtimi i qelizës nga bakteriet varet dhe nga rritja e metabolismit oksidativ gjatë fagocitozës, ku është konfirmuar roli i radikaleve të lira.

- Inflamacioni. Radikalet nga oksigjeni i prodhuar nga leukocitet e nga qeliza të tjera inflamatore, i dëmtojnë indet dhe nëpërmjet agjentëve kemiotaktike.

- Plakja. Influenca e radikaleve të lira në plakjen e organizmit të njeriut, shprehet me shtimin e peroksidimit të lipideve dhe me dëmtimet e membranës qelizore. Grumbullimi i lipofuscines në hepatocite dhe në qelizat e miokardit në të moshuarit, është konsideruar si një provë në favor të rolit të radikaleve të lira në procesin e plakjes. Lipofuscina kimikisht përbehet nga komplekse lipidike e proteina, që derivojnë nga peroksidimi i lipideve të membranës qelizore. Prodhimi i radikaleve të lira, influenohet dhe nga agjentët ambientale si ekspozimi i ndaj rrezeve ultraviolette, nga rrezatimi jonizues etj, të cilët i përshpejtojnë dukuritë e plakjes qelizore.

**Radikalet e oksigjenit.** Përdorimi për qëllime terapeutike i  $O_2$  në përqendrime të larta, apo i ozonit dhe i gazrave të tjera, shkaktojnë dëmtimin e qelizave alveolare (pneumocitet), nga radikalet e lira që formohen në këto terren. Nga momenti që, enzimën superoksidodismutazë dhe katalazë i inaktivizojnë radikalet toksike të  $O_2 \bullet$ , rezulton pakësim i dëmtimeve pulmonare. Normalisht, oksigjeni prodhohet në qelizë nga reduktimi  $H_2O_2$  në prani të citokromoksidazës. Oksigjeni intraqelizor çon në prodhimin e radikaleve toksike intermediare, pjesërisht të reduktuara, si superoksidi ( $O_2 \bullet$ ), peroksidi i hidrogjenit ( $H_2O_2$ ) dhe hidroksilet ( $OH \bullet$ ). Superoksidi gjenerohet direkt me autoksidim nga enzimën citoplazmike si ksantinoksidazë, citokromi P 450 dhe oksidazat e tjera. Superoksidi si radikal i oksigjenit, me ndërmjetësim të enzimës superoksidodismutazë, pëson ndryshim spontan dhe prodhon  $H_2O_2$  dhe  $O_2 \bullet$ . Prodhimi brendaqelizor i radikaleve të lira realizohet në mënyra të ndryshme.

- Nga përthithja e energjisë rrezatuese: si nga rrezet ultraviolette, rrezet X, rrezatimi jonizues, i cili hidrolizon ujë në radikale hidroksile dhe në hidrogjen.

- Me reaksionet oksido-reduktuese gjatë proceseve normale metabolike. Në procesin normal respirator,  $O_2$  molekular reduktohet e me pas merr pjesë në prodhimin e ujit. Ky reaksion ndërmjetësohet nga enzimën oksidative të retikulit endoplazmatik, në citosol, në mitokondret, në peroksisomet dhe në lizozomet. Gjatë këtij procesi prodhohen sasi të vogla toksike intermediare, që kanë radikale anionike superoksidi  $O_2 \bullet$ , peroksid hidrogjeni  $H_2O_2$  dhe jone hidroksile ( $OH \bullet$ ). Shtimi i radikaleve superoksidi në leukocitet gjatë inflamacionit, kontrollohet nga reaksion i zhvilluar në nivelin e kompleksit multiproteinik të membranës të leukocitit, që përdor NADPH-oksidazën për reaksionin e oksidoreduktimit.

- Metalet e tranzicionit si hekuri e bakri, të cilët japin dhe marrin elektrone të lira gjatë reaksioneve intraqelizore, katalizojnë formimin e radikaleve të lira sipas reaksionit të Fenton:



Me që pjesa më e madhe e hekurit të lirë në qelizë është në gjendje ferrike  $Fe^{3+}$ , para se të marrë pjesë në reaksionin e Fenton, reduktohet në  $Fe^{2+}$ , madje ky proces kryhet nga anionet superoksidi, të cilat me pas e dëmtojnë qelizat.

- Monooksidi i azotit (NO), është një mediator i rendesishëm kimik, i prodhuar nga qelizat endoteliale, makrofaget, qelizat neuronale dhe nga qeliza të tjera. Monooksidi i azotit mund të të veprojë si radikal i lirë, madje kthehet në anione peroksinitriti ( $ONOO^-$ ), që është më aktiv se sa  $NO_2$  dhe  $NO_3$ .



### 2.3.2. Dëmtimi i qelizës nga tetrakloruri i karbonit.

Nje nder modelet me te njohura te demtimit kimik te qelizës, eshte peroksidimi lipidik i hepatocitit nga helmimi me  $\text{CCl}_4$  (ne kafshe eksperimentale). Efekti toksik i kesaj substance lidhet me  $\text{CCl}_3$ , nje radikal i lire teper toksik e reaktiv. Kthimi i  $\text{CCl}_4$  ne  $\text{CCl}_3$  ndodh ne retikulin endoplazmik te hepatocitit, nen efektin e sistemit enzimatik te oksidazave me funksione te perziera (citokroni P450), qe jane pergjegjese per metabolizmin e medikamenteve liposolubile dhe te perberesve te tjere. Sapo formohet,  $\text{CCl}_3$  nis peroksidimin lipidik, qe çon ne oksidimin e acideve yndyrore te pa ngopura ne fosfolipidet e membranës qelizore, ku formojne perokside organike pas reaksionit me oksigjenin.

Ky reaksion eshte autokatalitik dhe shprehet me formimin e nje vargu radikalesh te reja. Efekti toksik i  $\text{CCl}_3$  shprehet me shperberje te shpejte strukturale e funksionale te retikulit endoplazmik te hepatocitit, qe ndodh nga dekompozimi i lipideve e per pasoje, demtimi eshte i shpejte dhe i rende. Brenda 30 minuta, ulet sinteza e proteinave ne melçi, duke u shprehur me fryrje te cisternave te retikulit endoplazmik dhe ne me pak se dy ore, ribozomet shkeputen nga membrana e retikulit e zberthehen polizomet e lira. Ne keto rrethana hepatociti behet i paaftë te sintetizojë lipoproteinat, per çka çon ne grumbullimin e lipideve ne citoplazem e dhjamosjen e qelizave te melçise (steatoza e melçise). Shtimi i yndyrnave ne hepatocite i dedikohet pamundesise per te lidhur trigliceridet, pasi i mungojne lipoproteinat dhe me pamundesine per te prodhuar proteina qe i pelqejne lipidet.

Vlen te theksohet se dhe vete  $\text{CCl}_4$ , vepron direkt si lende helmuese, ku pasi lenden retikulin endoplazmik dhe mitokondret, rrit permeabilitetin e membranës citoplazmike e per rrjedhoje jonet e  $\text{Ca}^{++}$  hyjne masivisht ne citosol e ne mitokondre. Nga keto demtime, citoplazma fryhet ne menyre progresive.

### 2.4. DËMTIMI QELIZOR NGA AGJENTËT BIOLOGJIKË.

Agjentet biologjike jane problematikë, per frekuencen e larte, per mekanizmat komplekse ne zhvillimin e demtimeve, por dhe per pasojat qe krijojne. Nder shkaktaret biologjike, do te trajtojmë ne veçanti viruset. Trajtimi i tyre menjeane nga faktoret e tjere biologjike, lidhet me faktin se mekanizmat e veprimit te viruseve me perberesit strukturalë te qelizës jane te veçante. Viruset, qe modifikojne qelizat ndahen ne dy kategori:

1. viruse citopatike/citolitike: shkaktojne tipa te ndryshme demtimesh te mirfillta qelizore;
2. viruse onkogene: nxisin replikim anormal te qelizës bujtese dhe transformim malinj te saj.

Viruset e demtojne qelizen me dy mekanizma: *a. efekti citopatik direkt*, qe ndodh kur virusi replikon me nxitim dhe interferon me shume aspekte metabolike te qelizës e kesisoje shkakton lendimin e vuajtjen e tyre; *b. nxitja e pergjigjies imunitare* nga organizmi kunder viruseve ose antigeneve te shfaqur ne qelizen e alteruar nga virusi, me pasoje shkaterrimin e qelizës nga antitrupat ose nga reaksionet e ndermjetesuara nga qelizat T (qeliza-mediate).

Viruset citopatike kane specifitet te larte dhe tropizem per tipa te veçante qelize, aftesi qe i dedikohet receptoreve ne membranën e qelizave bujtese, te afte te njohin dhe te lidhen me struktura specifike virale. Ky idil i virusit me receptoret e qelizës, lejon ngjitjen, hyrjen ne qelize, goditjen dhe fillimin e aksionit demtues te virusit mbi qelizen. Ne disa nga infeksionet virale (poliomieliti, adenovirozat, influenza), pergjegjes i nderveprimit virus-qelize jane disa polipeptide specifike virale. Reoviruset, kane vetem nje proteine siperfaqesore polipeptide-sigma 1, e



cila kryen kete mision, madje ka tropizem per qelizat e sistemit nervor qendror. Viruset hyjne ne qelize me modalitete te ndryshem, me fagocitoze, endocitoze, me fshikezat veshese te qelizes, ose me fuzionimin e mbeshtjelleses virale me membranen qelizore. Pasi hyjne ne qelize, virusi nis replikimin. Natyra e pergjigjes qelizore ndaj virusit, varet nga specikat e tij dhe nga tipi i qelizes bujtese, duke u shprehur ne forma te ndryshme reagimi e demtimi si:

- *shkrirja (liza) qelizore*, ndodh nga modifikimi rrenjesor i metabolizmit qelizor, qe shfaqet ne vazhdim te replikimit te virusit. Poliviruset ndyshojne sintezen e proteinave dhe te makromolekulave te qelizes bujtese, nderpresin formimin e mbetjeve genike, qe jane rregulluesit e procesit fillestar te sintezes proteinike. Ne keto kushte, genoma virale kodon qelizen te prodhoje proteina, qe i sherbejne virusit per t'u shumfishuar intraqelizor. Keto proteina lidhen me membranen qelizore, e cila peson modifikime metabolike, te shprehur me rritje te permeabilitetit, me humbje te aftesive rregulluese te volumit, lejon hyrjen ne citoplazem te ujit, te  $Ca^{++}$  dhe te joneve te tjera te mjedisit jashteqelizor, te cilet se bashku e gradualisht, ndikojne ne permbyshjen e homeostazes, lendojne organelat, te cilat behen te pafta te risistemojne gjendjen e ndryshuar e kesisoj qeliza lendohet.

- *alteracionet e citoskeletit*, zhvillohen nga poxiviruset dhe reoviruset, qe shperbejne filamentet intermediare, citokeratinat, vimentinen dhe mikrotubujt e skeletit qelizor. Viruset, qe prekin mushkerit, krijojne çrregullime sasiore te mikrotubujve te qelizave epiteliale me cilie, prishin levizjet dhe funksionet e cilieve.

- *modifikimi qelizor*, eshte menyre komplekse pergjigje e qelizave bujtese ndaj infeksioneve te provokuara nga viruset si p.sh viruset e fruthit dhe te herpes simpleks, shprehen me formimin e qelizave gjigante sinciciale e multinukleare. Glikoproteinat e viruseve ngjiten ne siperfaqen e membranës te qelizave bujtese dhe kur virusi hyjne ne citoplazem, nderhyjne ne disagregimin e citoskeletit.

- *inkluzionet intraqelizore*, ndeshen ne qelizat e infektuara nga virusi i papillomes humane, virusi i herpes simplex, citomegalovirusi etj, qe jane pergjegjes per zhvillimin ne berthamen, ose ne citoplazmen qelizore te disa formacioneve te quajtura "trupat inkluzive", qe permbajne virione e proteina virale.

Nga kjo panorame rezulton se raporti midis demtimit te kthyeshem, demtimit te pakthyeshem dhe vdekjes qelizore nga viruset, perfshine nje diapazon te gjere te spektrit te bashkeveprimit te virusit me qelizen, duke u shprehur me nje kompleks e larmi demtimesh morfologjike.

## 2.5. FORMAT MORFOLOGJIKE TË DËMTIMEVE QELIZORE.

Tradicionalisht, demtimi qelizor eshte perkufizuar sipas pamjes ne mikroskop fotonik, pas ngjyrosjes te prerjeve indore me teknika histopatologjike routine ose speciale. Demtimet ne mikroskop, prezantojne fazen e vuajtjes indore ne çastin e marrjes se biopise, ndersa pamja e materialit autoptik, shpreh fundin e demtimeve indore ne çastin e vdekjes se pacientit. Studimet sistematike ne mikroskop elektronik, treguan se jane demtimet ultrastrukturale ato, qe perbejne substratin fillestar dhe qe percaktojne ecurine e demtimit qelizor. Me dramatike paraqitet dinamika e modifikimeve te qelizes, kur ajo ekzaminohet ne mikroskop me kontrast faze dhe ende me sugjестive kur ecuria e demtimit te qelizes regjistrohet me cinematografi ne kulturat indore. Sot eshte rindertuar historia natyrale e demtimit qelizor, duke filluar nga çrregullimet fillestare, ne demtimet e kthyeshme deri ne shnderrimin e tyre ne demtime te pakthyeshme dhe vdekjen e qelizes.

Modifikimi fillestar qe peson qeliza ne momentin e pare te takimit me agjentin demtues eshte "*iritabilitet*", i cili shpreh nje forme reagimi te manifestuar me



levizje të pershpejtuara të qelizës, tkurrje, formimi i palave në membrane dhe shfaqja e pseudopodeve. Ky reaksioni i dedikohet lëndimit të sistemit të citoskeletit të qelizës, që në kompleksitetin e tyre, fillimisht përfaqësojnë dëmtime të rikthyeshme. Nëse stimuli agresiv vazhdon të ushtrohet mbi qelizën, dëmtimet thellohen, formohen vakuola citoplazmike, shfaqen fshikza membranore, zhvillohen dëmtime të berthames e kesisoj gradualisht tronditet rende jeta dhe ndodh vdekja qelizore.

Dëmtimet e mirfillta behen të dukeshme në mikroskop fotonik, vetëm pasi prishet kompleksi i sistemeve strukturale dhe biokimike me rendesi, pra kur lëndohen sistemet kyçe të funksionit të qelizës dhe kur dëmtimet ultrastrukturale përfshijnë grupe të mëdha elementesh ndërtimore.

### 2.5.1. Modifikimet ultrastrukturale.

Çdo dëmtim qelizor, i kthyeshëm o i pakthyesëm, nis me modifikime ultrastrukturale të komponenteve që ndertojnë qelizën, duke filluar nga membrana, që është pika e parë e kontaktit e më pas me lëndimin e mitokondreve, lizosomeve, të organelave të tjera dhe të berthames qelizore, që në teresinë e tyre.

**Dëmtimet sipërfaqësore të membranës qelizore:** përfaqësojnë lëndimin fillestar, të shprehur në forma të ndryshme morfologjike, që çrregullojnë shkëmbimin e lëndeve ndërmjet qelizës së lënduar, me mjedisin jashtëqelizor. Janë dy tipa modifikimesh membranore:

- *Endocitoza*, shprehet me procesin e *invaginacionit* të membranës, i ndjekur me *vakuolizimin*, i cili përfaqëson reaksionin, që zhvillohet për të rrethuar pjesën e brendshme të citoplazmës së dëmtuar, duke e izoluar këtë material të tretshëm të citoplazmës (*pinocitoza*). Kur membrana qelizore inkorporon grimca submikroskopike të pranishme në citoplazëm, ndodh dukuria e *rhopheocitozës*. Membrana mund të formojë *evaginacione* (invaginacioni invers), që ndodh kur ajo rrethon trupat e huaj (bakterie) intracitoplazmik. Pjesa e citoplazmës në fqinjësi me agjentat e huaj kondensohet, bëhet kompakte, si ndodh p.sh. gjatë fagocitozës.

- *Ekocitoza*, përfaqëson një aktivitet të membranës gjatë procesit të eliminimit nga citoplazma të materialeve të huaja e të metaboliteve të tyre. Kur ndodh keputja e këtyre flukëve membranore, përmbajtja e tyre derdhet në mjedisin jashtëqelizor dhe ky proces emërtohet *klasmatoza*.

**Dëmtimet speciale të membranës dhe të citoplazmës qelizore,** përfaqësojnë vuajtjet e vazhdueshme të qelizës, që shprehen me formimin e një kompleksi dëmtimesh në formën e valezimit dhe të palosjeve të membranës, në krijimin e pseudopodeve, në shfaqjen e çarjeve ose të plasaritjeve të membranës dhe deformimin e ektoplazmës në fqinjësi të ngushtë nën membrane. Bazat morfologjike të këtyre modifikimeve membranore lidhen me mekanizma të ndryshëm, si me reaksionet e qelizës ndaj hypoksisë, reagimi ndaj konfliktit antigen/antitrop, ose nga veprimi i frenuesve të metabolizmit. Në disa procese patologjike, këto dëmtime shoqërohen me lëndimin e citoskeletit dhe të skeletit membranor.

Membrana qelizore është në kontakt intim me citoskeletin (mikrotubujt, filamentet e miozines, aktina, citokeratinat dhe me proteinat kontraktuese të pa polimerizuara e jo filamentoze). Në rastet kur dëmtohet integriteti i miofilamenteve dhe i mikrotubujve (dëmtimi kimik), frenohet aftësia migruese dhe fagocitoza qelizore, ndërsa në dëmtime nga hypoksia, mikrotubujt pesojnë çorganizim, që shprehet me formimin e figurave pseudomielinike, të cilat favorizohen dhe nga dizintegrimi e hidratimi i molekulave fosfolipidike të membranës qelizore.

Modifikimi i mikrotubujve shoqërohet me çlirim lipidësh në citoplazmën qelizore. Difektet e mikrotubujve shoqërohen me dëmtime të membranës qelizore,



me zvoglim e perdredhje te mikrovileve (qelizat e epitelit intestinal, te epitelit respirator, apo sindromi i mikrovilit te pa levizeshem) dhe me lendim te skeletit te membranes, pikerisht te rrjetes filamentoze strukturale (spektrina, aktina, proteina 4-1 dhe ankirina), qe veshin faqen e brendeshme te membranes qelizore. Ne keto raste, membrana nuk eshte ne gjendje te mbaje stabilitetin dhe turnover-in e qelizes, çka shprehet me tkurje e rrudhje te qelizes. Dëmtimi i membranes plazmatike ndryshon sipas sektorit te lenduar, kesisoj ka dallime ndermjet demtimeve te siperfaqes se brendeshme, nga ajo e jashteme dhe me pjesen anesore, ku lidhet me zgjatimet digitale e me dezmozomet nderqelizore. Veçanarisht ne sektorin e lidhjeve nderqelizore, nje rol te rendesishem luajne jonet e kalciunit dhe ne rastet kur dëmtimi krijon ulje te  $Ca^{++}$  dhe rritjen e fosfolipazes, ndodh shperberja e keputja e lidheseve nderqelizore dhe qeliza humb adezionin e shkeputet nga indi. Modifikimet ultrastrukturale kane zhvillim te shpejte dhe jane te rikthyeshme, por ne se hypoksia vazhdon, ndodh çarje e membranave te organelave (lizosomeve) e derdhja e permbajtjes se ketyre strukturave ne citoplazem, çka perfaqeson nje akt te rende, qe çon ne vdekjen e qelizes.

**Dëmtimet e mitokondrit.** Jane dëmtimet e para, qe shfaqen e zhvillohen me shpejt ne kohe gjate hypoksise, por jane te voneshme ne disa forma dëmtimi nga agjentet kimike. Gjate hypoksise qelizore, mitokondret ne fillim kondensohen e ne vazhdim enjten nga hyrja e ujit dhe e joneve citoplazmike. Ky dëmtim eshte progresiv dhe ne kohe te shkurter çon ne formimin e densiteteve amorfe lipidike dhe lipoproteinike ne brendesi te shtrojes mitokondriale. Ne rastet me riperfuzion te indit iskemik (dhe ne dëmtimin kimik), ne mitokondre shfaqen disa formacione granulare dense, te pasura ne kalcium, qe deshmojne se dëmtimi mitokondrial eshte bere i pakthyeshme.

Studimet ne mikroskop elektronik kane verifikuar se gjate dëmtimit hipoksik te qelizes, ndodh dhe pakesimi ne numer i mitokondreve, madje ndryshojne dimensionet e formen. Ne disa raste jane teper te zmadhuar, per çka emertohen megamitokondre (ne qelizat hepatike gjate semundjes se alkoolizmit kronik, ne disa deficienca nutritive, ne miopati etj). Keto demtime perfundojne me çarjen e membranes mitokondriale, e pasuar me derdhjen e permbajtjes e me kalcifikimin progresiv e vdekjeprures te qelizes.

**Dëmtimi i retikulit endoplazmatik.** Tipik eshte zgjerimi i retikulit endoplazmik, nje alteracion i hershem i shkaktuar nga ndryshimet e levizjes se ujit dhe te joneve brenda retikulit, qe me pas i shkepusin ribozomet dhe shpërbëjnë polizomet, me pasojë uljen e sintezes proteinike. Keto demtime jane te kthyeshme, por ne se hypoksia (ose dëmtimi kimik) vazhdon mbi qelizen, ndodh fragmentimi i retikulit endoplazmik, i shprehur me formim agregatesh ne trajta figurash mielinike ne citoplazmen qelizore (peroksidimi lipidik ne helmimin me  $CCl_4$ ).

**Dëmtimi i lizosomeve.** Eshte nje fenomen i vonshem ne krahasim me te parët, por me i rëndi. Kur dëmtimet qelizore jane te kthyeshme, lizozomet fryhen, por nuk ekzistojne prova se i derdhen enzimat. Kur çahet membrana lizozomiale, permbatja derdhet ne citoplazem. Enzimat hidrolitike si fosfataza acide, glukorinidaza, sulfataza, ribonukleaza, kollagenaza etj, sintetizohen ne retikulin endoplazmik te rrudhur, me pas paketohen ne fshikza nga aparati Golxhit dhe pasi mbeshillen nga membrana vakuolare, shnderrohen ne lizosome paresore. Keto lizosome ose fagosome, gelltisin grimcat e huaja ne citoplazem dhe me pas i tresin ne brendesi te tyre e kesisoj formojne te ashtuquajturit lizosome dytesore o fagolizosome, qe jene me dy origjina:

- *heterofagocitoza*, zhvillohet nepermjet procesit te endocitozes, kur gelltiten materiale te ardhur nga mjedisi i jashtem dhe qe realizohet me fagocitozen, qe eshte



cilesi funksionale e qelizave të specializuara si neutrofilet e makrofaget etj. Keto qeliza arrestojnë, gëlltisnin e treshin bakteriet e kështu pastrojnë mjedisin nga strukturat e huaja e nga mbeturinat e qelizave nekrotike, ndërsa kur kapin makromolekula të tretshme, ky proces perkufizohet *pinocitoza*.

- *autofagocitoza*, ndodh kur disa organela qelizore (mitokondret, retikuli endoplazmik, ribozomet etj), janë dëmtuar e duhen eliminuar nga citoplazma, pra duhet pastrimi i qelizës nga mbeturinat. Në kryerjen e këtyre funksioneve hyjnë në lojë disa tipe lizozomesh, të emërtuara *autolizosome*, që së pari i mbledhin mbeturinat me anë të *autofagisë* dhe më pas i treshin me enzimat e tyre. Në këto procese rezultojnë se proteinat dhe karbohidratet strukturale të organelave të dëmtuara, hidrolizohen nga enzimat, por disa lipide i rezistojnë tretjes, madje për kohë të gjatë mbeten në formë trupzash rezidual intracitoplazmike.

## 2. 5. 2. Tipat morfologjikë të dëmtimeve qelizore.

Fusha e hulumtimeve të anatomisë patologjike shtrihet në një spekter të gjërë procedurash dhe analizash, që fillon me vlerësimin e cilesive makroskopike dhe vazhdon me vërtetimin e individualizimit mikroskopik të dëmtimeve indore.

Përfytyrojnë pjesët e indit "normal" të marra me biopsi, ose të hequra me ndërhyrje kirurgjikale, të cilat pasi janë fiksuar, priten në feta të holla, ngjyrosen e studiohen mikroskopikisht. Në gjykimin e parë do të themi se janë pjesë indesh të gjalla, por në të vërtetë, si definicion ato janë të "vdekura", sepse solucioni fiksues ka vepruar mbi fragmentin indor duke i shtangesuar strukturat përberëse, ka bllokuar aktivitetin e enzimave dhe ka koagulluar proteinat native, që mbeten në brendësi të karkases qelizore. Kështu, proceset jetësore qelizore janë ndërprerë në funksion dhe në kohë nga shtangimi i qelizës. Në efektin e formalinës, qeliza është "ballcamosur", enzimat janë bllokuar, shmanget autoliza dhe nekroza qelizore. Keto argumenta vëjnë si për qelizat normale dhe ato të sëmurë.

Shembëlltyra mikroskopike e qelizës dhe lëndës ndërqelizore të dëmtuara, tregojnë gjendjen ku është ndaluar procesi jetësor, që i përkon përkohësisht dhe çastit kohor të fiksimit të indit. Të njëjtat koncepte janë të vlefshme edhe për indet e marra në autopsi, ku pas fiksimit në formalinë, ndërpritet autoliza, qelizat mbeten në gjendjen finale, kur kanë vdekur dhe kështu tregojnë tiparet morfologjike të dëmtimit, që ka shkaktuar vdekjen qelizore.

Mikroskopikisht, qelizat e vdekura (enzimat lizozomiale i kanë tretur organelat), paraqiten si masa homogjene, kompakte, me eozinofili të shtuar nga humbja e bazofilisë normale të citoplazmës (shpërbehen ribonukleoproteinat), por dhe nga rritja e aftësisë lidhëse të eozinës me proteinat intracitoplazmike të denaturuara. Qelizat e indeve të marra në autopsi (së paku 24 orë pas vdekjes së subjektit), kur ekzaminohen në mikroskop fotonik, kanë shembëlltje uniforme, janë kompakte dhe relativisht transparente, si rezultat i koagulimit të proteinave dhe i humbjes të glikogenit (glikoliza), ndërsa shembëlltyra e qelizave në biopsi (pjesa indore e marra nga persona të gjallë), manifestojnë citoplazëm të shkrifet, me pamje granulare, që shpreh praninë e glikogenit.

Në disa rrethana, vdekja qelizore në indet e gjalla nuk shoqërohet menjëherë me shfaqjen e nekrozës, pasi kjo e fundit kërkon një periudhë kohë të konsolidohet. Ky koncept është verifikuar me modele eksperimentale në kafshë (iskemi e indit me ligature të arterieve në melçinë e në miokard), ku është mundur të studiohet diferenca ndërmjet vdekjes qelizore dhe nekrozës qelizore. Pas lidhjes të arteries kryesore në keto organe, mikroskopikisht është vërejtur se nekroza konstatohet 7-8 orë pas vdekjes qelizore respektive. Pra dhe pse të vdekura, fillimisht qelizat e ekzaminuara në mikroskop fotonik, e ruajnë ende pamjen e tyre



dhe duhet të kalojë një periudhë kohe, që modifikimet të thellohen deri sa të behen të dukshme. Kjo dukuri ndodh sepse lizozomet i derdhen enzimat vetëm pasi qeliza ka vdekur, madje duhet një farë kohe, që të shkaktojnë denatyrimin e citoplazmes qelizore e të favorizojnë hyrjen masive e permbytjen e citoplazmes nga jonet e kalciumit. Në realitet, në infarkt të miokardit, qelizat vdesin të izoluar nga qarkullimi i gjakut, pra vdesin me mekanizmin e hypoksise, ndërsa në shumicën e sëmundjeve, vdekja qelizore ndodh në kushtet e ruajtjes së qarkullimit të gjakut, rrethane kjo e rendesishme, që favorizon permbytjen e qelizës së lënduar nga jonet e kalciumit, që perkon me fillimin e nekrozës.

Nga këto argumenta rezulton se vdekja qelizore nuk do të thotë nekrozë. Ka rendesi të dallojme se *nekroza është ngjarje e më vonëshme, e cila perkufizon bashkësinë e demtimeve morfologjike, që ndodhin në qelizat e vdekura të organizmit të gjallë, si rezultat i veprimit progresiv degradues të enzimave dhe të permbytjes të citoplazmes nga jonet e kalciumit. Nga ky perkufizim rrjedh dhe konkluzioni se nekroza qelizore dhe vdekja qelizore nuk janë sinonime, por dy entitete nozomorfologjike të veçanta.*

Qelizat e vdekura në indet e gjalla provokojnë reaksion inflamator të shprehur me grumbullimin e leukociteve neutrofile e të proteinave plazmatike (faktorët e komplementit serik), që arrijnë në zonën e dëmtuar nga vazat e vogla të gjakut. Prania e leukociteve shoqërohet me lëshimin e enzimave lizozomiale dhe grumbullimin e faktoreve plazmatike të aktivizuar, që kontribuojnë në degradimin e mëtejshëm të qelizave të vdekura, duke shkaktuar *heterolizën* e në vazhdim zgjerim të nekrozës indore. Krahas demtimeve të citoplazmes, si në qelizat me demtime të rikthyeshme dhe në ato me demtime të pakthyeshme, njëkohësisht ndodh dhe lëndimi i berthamës qelizore.

Mikroskopikisht, modifikimi i parë struktural i berthamës qelizore është *dëndësimi i kthyeshëm i kromatines*, i shprehur me formim agregatesh të mëdha kromatine, që shkeputen nga membrana nukleare dhe nga nukleolat, duke u vendosur në trajte paketash të çrregullta në brendësi të berthamës. Në se dëmtimi i qelizës progreson, proceset regresive të berthamës ndjekin këto perfundime:

1. në disa qeliza, berthama mpirhet e transformohet në një masë të vogël, të rrudhur, ku kromatina paketohet në mënyrë dense e ngushtohet në forme tipike hiperkrome, për çka është emërtuar *piknoza nukleare*.

2. kromatina e kondensuar peson shkrirje progresive, pra *karioliza*, proces që zhvillohet nga veprimi hidrolitik i enzimës DNA-azë lizozomiale;

3. në raste të tjera, berthama e modifikuar peson çarje e thërrime, duke formuar disa fragmente nukleare, të shpërndara në trajte pluhuri në citoplazëm. Ky fenomen emërtohet *kariorexis*. Nga ky dëmtim, berthama shpërbehet e me pas thërrimat nukleare treten dhe qeliza vdes (Fig. 2. 10).

Në vdekjen fiziologjike të indeve dhe në disa patologji, si në limfomat dhe në neoplazite solide, dëmtimet e berthamës janë një fenomen i shpeshtë e një model morfologjik i ndryshëm nga ato të nekrozës, që së bashku me modifikimet e citoplazmes, në teresi perkufizojnë procesin e apoptozës (Fig 2. 11), që është një tip i veçantë vdekjeje qelizore. Pra, kemi tre koncepte të ndryshme të dëmtimit të pakthyeshëm të qelizës që janë: *vdekja qelizore, nekroza dhe apoptoza*, që nuk janë sinonime, por njësi morfologjike të veçanta.

#### **Format morfologjike të dëmtimeve të rikthyeshme qelizore.**

Dëmtimet e rikthyeshme qelizore, prezantohen në dy forma mikroskopike, të cilat shprehin dhe natyrën e demtimeve morfologjike të mëtejshme:

**Fryrja (enjtja) qelizore.** Është manifestimi i hershëm dhe i pari, që ndodh në çdo tip dëmtimi qelizor. Verifikohet në gjendjet kur qeliza është e pa aftë të mbaj



homeostazen jonike dhe të lengjeve, çka çon si pasoje, në tërheqjen e ujit dhe të joneve jashtëqelizore, që hyjnë në citoplazmën, duke e mbushur me përmbajtje të lengëshme në mënyrë të pazakontë. Uji e përmbys citoplazmën, ku grumbullohet në flucka të vogla të shumta.

Në mikroskopin fotonik, qeliza e enjtur krijojnë një shembëllyre të veçantë, ku prania e ujit në citoplazmë, paraqitet si një material transparent, në trajtë shkume (Fig. 2. 12 dhe fig. 2. 13). Në aspektin struktural, vakuolat citoplazmike janë copa retikuli endoplazmik të fryra nga përmbajtja e ujit, që i ka zgjeruar në trajtë cisternash dhe i ka deformuar.

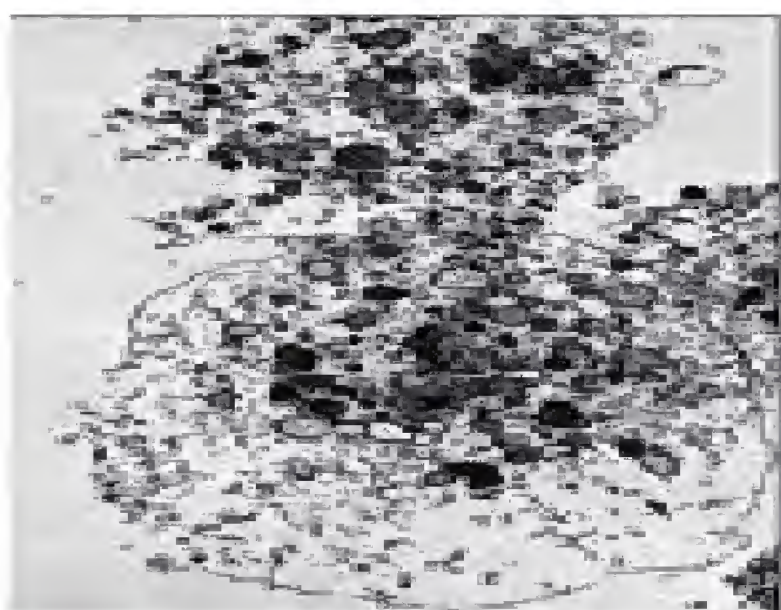


Fig. 2. 10 Nekroza qelizore

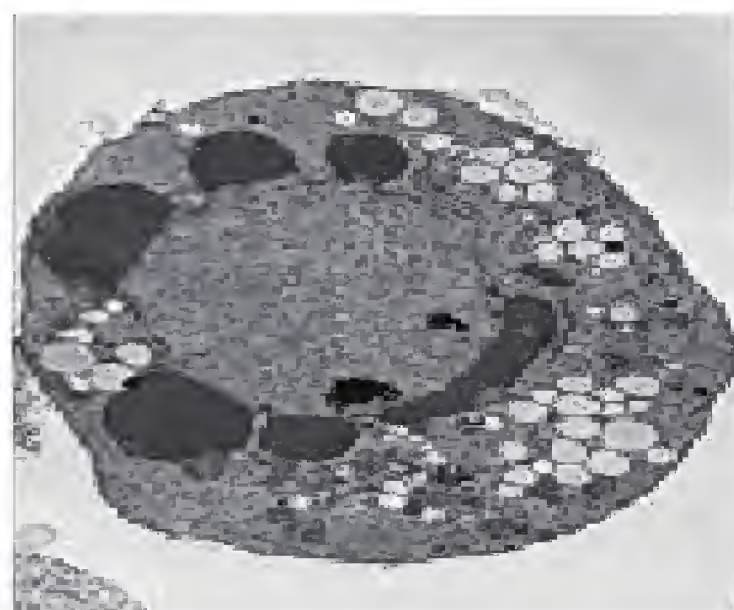


Fig. 2. 11. Apoptoza qelizore

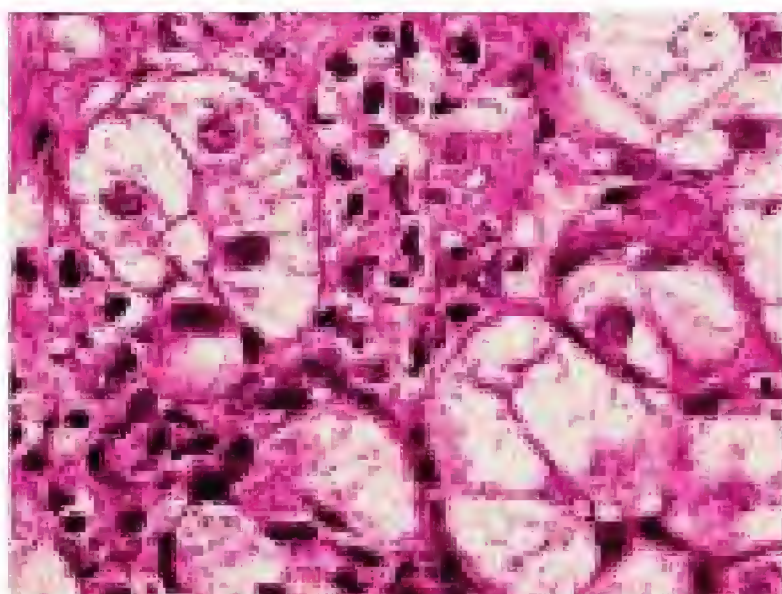


Fig. 2. 12. Fryrja ujore e hepatociteve.

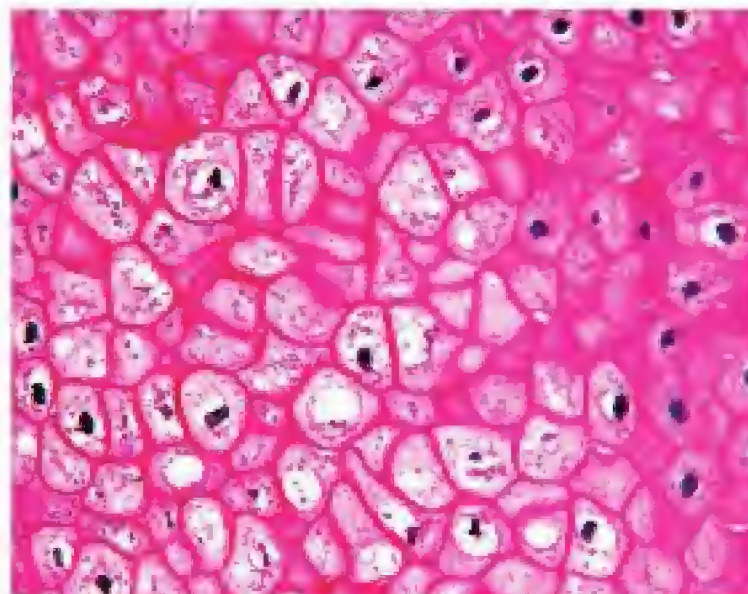


Fig. 2. 13. Fryrja ujore e qelizave epiteliiale

Edema është dëmtim i shpeshtë i qelizave epiteliiale të tubujve të veshkave, i hepatociteve, i qelizave të miokardit, i qelizave epiteliiale të epidermes etj. Fryrja ujore ndodh në helmimet kimike (kloroformi,  $\text{CCL}_4$ ); ndeshet në sëmundje infektive e në hipokalemi. Fryrja qelizore është dëmtim i rikthyeshëm dhe pa pasoja serioze funksionale. Rëndësia e këtij dëmtimi, lidhet me faktin se përfaqëson një gjendje pararendëse të dëmtimeve, që mund të përkeqësohen e të evoluojnë e të shndërrohen në dëmtime të pakthyeshme.

**Modifikimi dhjamor i qelizës.** Është një dëmtim i mirfilltë dhe i rikthyeshëm i qelizës, relativisht i shpeshtë, që prek kryesisht qelizat e implikuara në metabolismin e yndyrnave, ose në qeliza të varura nga metabolismi i yndyrnave, si qelizat e melçisë e të miokardit.

Në planin morfologjik, shprehet me grumbullim të tepruar brendaqelizore të vakuolve yndyrore, të cilat mund të përmbajnë trigliceride, kolesterol dhe esteret e tij, si dhe fosfolipide. Natyrën e tipareve të tjera morfologjike, do t'i përshkruajmë në kapitullin përkatës.



### Format morfologjike të dëmtimeve të pakthyeshme të qelizës.

Perfaqesojne lendime te thella e te pakthyeshme te qelizes, qe ne mikroskopi-ne fotonike manifestohen me shembelltyrat e dëmtimeve te mirfillta karakteris-tike per nekrozen dhe apoptozen.

#### Nekroza.

Ne rrethana te veçanta patologjike, tipi i agresorit qe shkakton vdekjen e qeli-zave dhe tipi histologjik i qelizave te vdekura, ndikojne ne shfaqien dhe ecurine e nekrozes. Vdekja e qelizes jo gjithmone shoqerohet me shkrirjen e karkases se qelizes reziduale. Ne pergjithesi, mekanizmat e vdekjes qelizore ndjekin drejtime te ndryshme, qe jane ne varesi te bilancit te proteolizes progresive, te koagulimit te proteinave citoplazmike dhe te fenomeneve te kalcifikimit, duke u prezantuar ne mikroskop fotonik me dëmtime te mirfillta te formave te ndryshme.

Mizoterimi i autolizes, i heterolizes dhe denatyrimi i proteinave citoplazmike, kushtezojne tipin themelor te nekrozes, te shprehur me nje bashkesi dëmtimesh te mirfillta qelizore, qe zhvillohen pas vdekjes qelizore ne indet e gjalla. Edhe pse ne te gjitha rastet nekroza ndjek vdekjen qelizore, karakteristikat histopato-logjike shprehen ne forma e trajta te ndryshme, qe ne disa raste orientojne dhe per shkakun. Tipat kryesore te nekrozave jane:

**Nekroza koagulative.** Eshte tipi me komun i nekrozave, e shprehur me shem-belltyra mikroskopike tipike, te perfaqesuar me shkatërrim te arkitektures indore, me homogjenizim dhe fshirje te qelizave, qe pasi koagulohen shnderrohen ne “kufoma eozinofile”, apo hije opake dhe amorfe, pa berthama (karioliza), ose me berthama piknotike, ose me karioreksis (Fig. 2. 14). Ne disa inde, qelizat nekro-tike e ruajne profilin ne trajte siluete, çka ndihmon identifikimin e kontureve qe-lizore dhe te arkitektures se indit. Kjo nekroze zhvillohet ne terren te iskemise pothuajse ne te gjitha organet, me perjashtim te sistemit nervor qendrore.

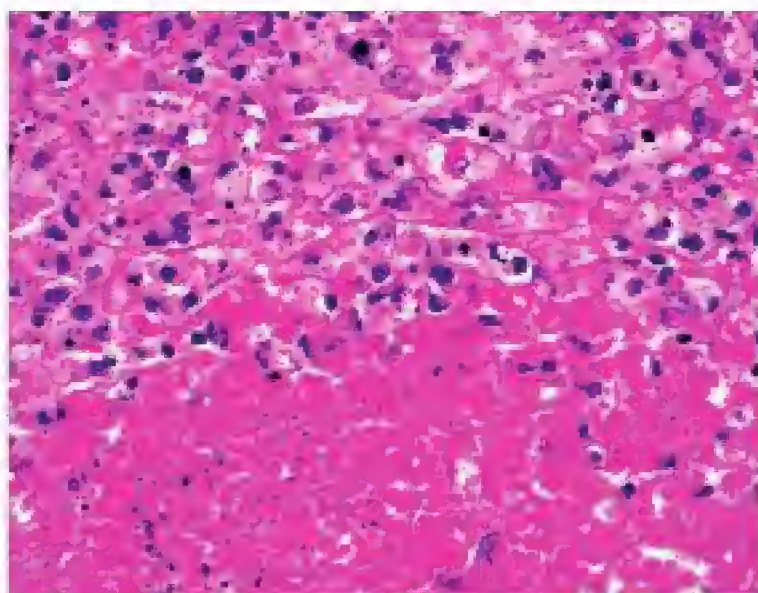


Fig. 2. 14. Nekroza koagulative.  
(karioliza, kariopiknoza, kariorheza).



Fig. 2. 15. Panja makroskopike e nekrozes  
koagulative ne shpenetke.

Nje forme e veçante e nekrozes koagulative zhvillohet nga lendet kimike, si nekroza koagulative e epitelit te tubujve proksimale te veshkes ne rastet e helmi-mit me klorur zhive, nga veprimi i acidit klorhidrik mbi dyshtemen e ulçeres se stomakut, ose nga veprimi i disa agjenteve biologjike (bacili i TBC), ne infeksio-net e renda gjate dizenterise bacilare, ne difteri, nga viruset (hepatiti akut) etj.

Nekroza koagulative eshte rezultat i denatyrimit te proteinave qelizore me-njehere pas vdekjes se qelizes, te cilat ngjajne me transformimin molekular, qe verifikohet kur proteinat e treteshme koagulohen me ngrohje, ose kur copa indi biopsie fiksohen ne formaline. Proteinat e koaguluara ne nekrozen koagulative behen te patretshme, fitojne rezistence, qe vonon procesin e proteolizes nga enzi-mat lizozomiale dhe kesisoj e ruajne zonen nekrotike per nje periudhe kohe ne



brendesi të indit të gjallë. Këto tipare manifestohen makroskopikisht me një zonë opake, me kufij të qartë, ngjyrë të bardhë në gri ose rozë, me konsistencë të fortë (fig. 2. 15). Nga veprimi i enzimave leukocitare, rrethojat nekrotike të indit lëngshtohen, fragmentohen, shkrihen e përthithen gradualisht me procesin e fagocitozës nga leukocitet dhe makrofaget, që migrojnë në zonën e nekrozës koagulative. Kur vatrat e nekrozës janë me përmasa të mëdha, pesojnë perfundime të tjera si organizim, kalcifikim, inkapsulim etj.

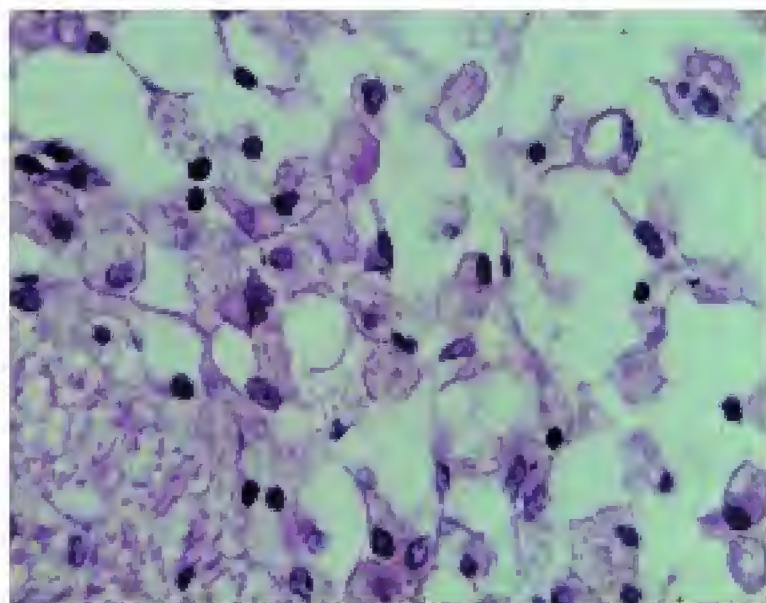


Fig. 2. 16. Encefalomalacia e indit trunor.

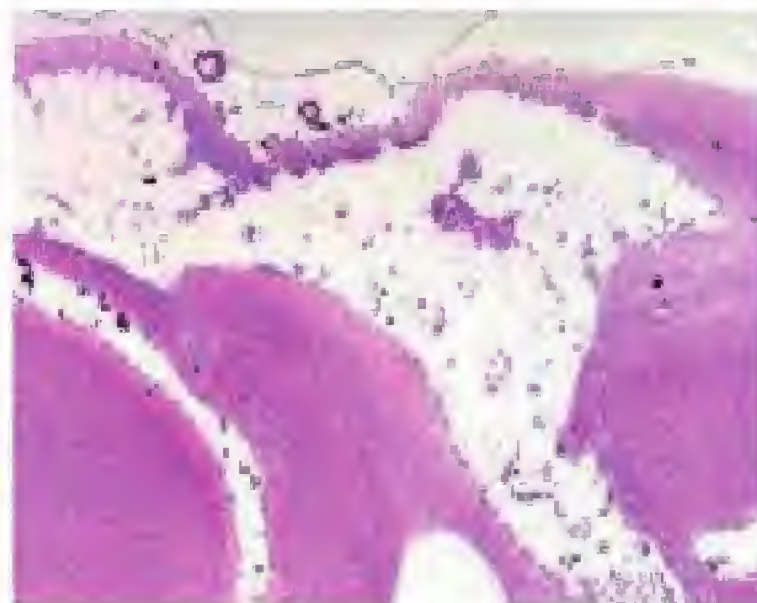


Fig. 2. 17. Pseudokista encefalomalacike.

**Nekroza kolikuative (e lëngshtuar).** Emërtohet dhe malacia qelizore (zbutja, qullja). Është rezultat i veprimit tretës i enzimave të fuqishme hidrolitike, ku dukuritë e autolizës e të heterolizës, mbizoterojnë mbi denaturimin dhe koagulinin e proteinave të qelizave të vdekura. Kjo nekrozë është tipike gjatë shkatërrimit iskemik të trurit (encefalomalacia) (Fig. 2. 16), por shihet dhe në inde të tjera në infeksionet bakteriale, ku enzimat bakteriale dhe leukocitare, i shkrirjnë qelizat e vdekura. Qelbi i formuar në vatrat inflamatore nga bakteriet piogjene (stafilokoket, streptokoket etj), është shembull i nekrozës kolikuative.

Mikroskopikisht, prezantohet me një shembelltyrë të shprehur me fshirjen dhe shkatërrimin litik të strukturave indore të vdekura, ku qelizat janë shndërruar në detritë, që notojnë në masën e lëngësuar. Nekroza kolikuative e indit trunor, mund të pesojë e disa forma transformimesh, ndër të cilat më e shpeshta është përthithja e masës së lëngështuar, duke lënë një hapsirë boshe në indin trunor, që është emërtuar pseudokista post encefalomalacike (Fig. 2. 17).

**Nekroza kazeoze.** Është variant i kombinuar i nekrozës koagulative me nekrozin kolikuative, që ndeshet në granulomat tuberkular dhe në stromën e tumoreve.

Makroskopikisht, nekroza kazeoze paraqitet si një material me konsistencë të butë, i termueshem, i ngjashëm me gjizën, me ngjyrë të bardhë në gri, me kufij të spikatur në indin ku krijohet. Kjo nekrozë, tipike për infeksionin tuberkular, zhvillohet nga perberësit kimikë të kapsulës së mykobakterit të TBC (acidi ftioik e korda-factor), që shkaktojnë koagulum të proteinave dhe me pas, nga veprimi i enzimave të qelizave parenkimale dhe të leukociteve, shkaktohet tretja dhe lëngështimi i strukturave qelizore të vdekura.

Mikroskopikisht, indi me nekrozë kazeoze paraqitet si një territor amorf eozinofil, me përmbajtje detritesh qelizore, që nuk janë të tretura teresisht, por dhe që nuk ruajnë konturet e tyre, për çka marrin pamje silueta të çrregullta qelizore, me pamje amorfe e granulare (Fig. 2. 18). Midis elementeve qelizore të shkatërruara, depozitohen fragmente dylli (me origjinë nga kapsula e bacileve), që janë tepër rezistente ndaj enzimave lizozomiale. Këto grimca dylli shërbejnë si material shtesë e amortizues, duke i dhënë tiparet e termueshmerisë nekrozës.



**Nekroza enzimatiqe e indit dhjamor**, shpreh nje aspekt morfologjik specifik te vdekjes qelizore te shkaktuar nga lipazat, qe dalin nga pankreasi e depertojne ne brendesi te depozitave dhjamore, duke krijuar nje tretje te posaçme te qelizave dhjamore e te strukturave te tjera indore. Kjo nekroze ndeshet si demtim baze ne pankreatitin akut nekrotik, ku shprehet me vatra te shumeta nekrotike ne pankreas, ne indin dhjamor rreth pankreasit e ne indin dhjamor retroperitoneal.

Vatrat e nekrozës krijohen nga derdhja dhe qarkullimi ne gjak i proteazave dhe i lipazave te fuqishme, te leshuara nga qelizat acinoze te lenduara te pankreasit. Trigliceridet e çliruara nga qelizat e vdekura te indit dhjamor katalizohen nga lipazat, duke u zberthyer ne glicerol (thithet shpejt) dhe ne acide yndyrore te lira, qe lidhen me kriperat e  $\text{Ca}^{++}$ , duke formuar sapunet kalcike, ndersa pjesa e mbetur kristalizohet e depozitohet ne brendesi te nekrozës. Aktiviteti i lipazave fuqizohet dhe nga amilaza, e cila fillimisht demton membranen e qelizes dhjamore e me pas i tret strukturat e tjera.

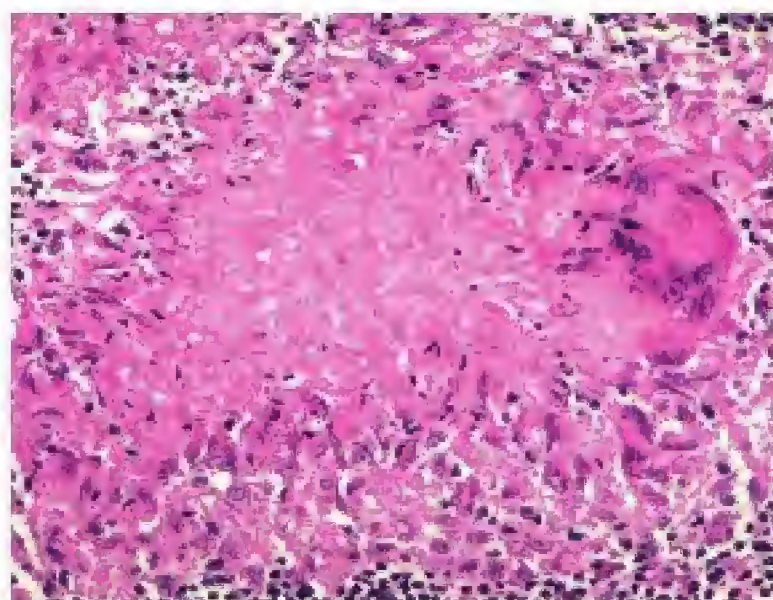


Fig. 2. 18. Nekroza kazeoze ne qender te granulomes tuberkulare.

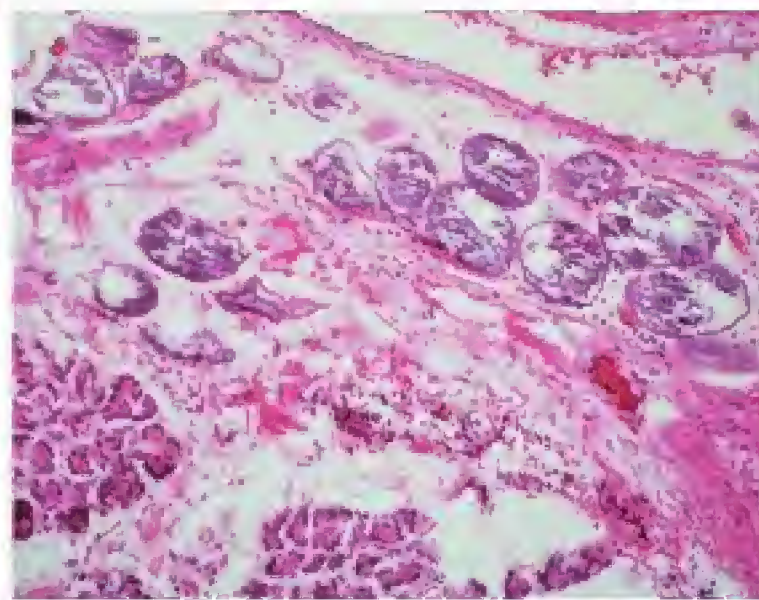


Fig. 2. 19. Vatra nekroze enzimatiqe ne stromen e pankreasit.

Makroskopikisht, shihen vatra te shumta nekroze, me kufij te spikatura, me pamje opake, ngjyre te bardhe te verdhe, me permasa qe variojne nga pllaka te gjera, te çrregullta (pankreas), ne vatra te vogla (“pikat e qiriut”), te shperndara ne dhjamin rreth pankreasit dhe nen periton.

Mikroskopikisht, nekroza enzimatiqe ka pamje mozaike, e perbere nga vatrat e qelizave dhjamore te denatyrura dhe te shkrira nga enzimat, qe krijojne nje shembelltyre te mjergulluar, ndersa sapunet kalcike paraqiten ne trajte deposh bazofile, amorfe e granulare. Vatrat nekrotike jane te rrethuara me elemente inflamatore (Fig 2. 19).

**Nekroza hemoragjike.** Eshte nekroze koagulative ose kolikulative, e nderlikuar me hemoragji. Fillimisht ndodh nekroza e indit, ndersa me pas mbishtohet komponenti hemoragjik dhe eshte karakteristike per organe si mushkeria dhe per zorret. Kur nderpritet qarkullimi i gjakut ne indet e ketyre organeve, ndodh hypoksia dhe vdekja e qelizave parenkimatoze, me vonë dhe paretet kapilare pesojne demtime iskemike e behen te brishta. Kur ne kete terren rivendoset qarkullimi kolateral i gjakut, qelizat endoteliale te vdekura, e lejojne kalimin dhe permbytjen e strukturave nga gjaku, qe do t'i japi nekrozës ngjyren e kuqe te erret.

**Nekroza gangrenoze.** Ne realitet nuk eshte tip i veçante nekroze, por ky term, per forca tradite, vazhdon te ruhet nga klinikistet. Nekroza gangrenoze eshte demtimi nekrotik i pjeseve skajore te gjymtyreve, kur bllokohet furnizimi me gjak arterial, per rrjedhoje hypoksia, se pari krijon nekroze koagulative te strukturave respektive, por me pas, nen efektin e bakterieve dhe te enzimave, do te



shnderrohet në nekroze kolikuative. Gangrena është një tip nekroze në kontakt me mjedisin e jashtëm dhe është nën efektin dëmtues të faktoreve biologjike, sidomos të bakterieve anaerobe, mbi bazën e të cileve u sugjerua dhe emërtimi nekroze gangrenoze. Infeksioni bakterial dhe prania e leukociteve të shumta, e modifikojnë fuzionominë e nekrozës fillestare. Kur mbizoterojnë dëmtimet koagulative, gangrena ka strukturë kompakte dhe emërtohet "gangrena e thatë", ndërsa kur nekroza është kolikuative, do të emërtohet "gangrena e njome".

### **Apoptoza.**

Me termin apoptoza (grek: *apoptosis* - "bie si gjethe e thatë"), perkufizohet një model morfologjik i posaçëm i vdekjes qelizore, krejt i ndryshëm nga nekroza, që në thelb përfaqëson involucionin morfologjik të shkaktuar nga vetëvrasja e programuar e qelizës, pra është suiçidi i qelizës. Në planin fiziologjik dhe morfologjik, apoptoza përfaqëson vdekjen e programuar genike, që përfundon me eliminimin përfundimtar të qelizës.

Fenomeni biologjik i emërtuar "apoptosis", ose "vdekja qelizore e programuar", apo "vallja e vdekjes", hyri në kulturen biomjekësore në dekadat e fundit të shekullit të kaluar e si koncept i ri morfoklinik, shpejt kontribuoi në modifikimin e revolucionarizimin e njohurive mbi dëmtimet qelizore të zhvilluara në përgjithësi në proceset patologjike dhe veçanërisht në patologjinë imune dhe neoplazite.

Apoptoza u përshkrua për herë të parë më 1952 nga Glucksmann, i cili e prezantoi si një kuriozitet morfologjik, apo si një veçori e vdekjes qelizore e vrojtuar në disa faza të zhvillimit embriologjik. Koncepti morfologjik i apoptozës u prezantua nga Kerr (1972), që e perkufizoi si vdekje të programuar e qelizës, krejt e veçantë nga nekroza.

Nekroza qelizore u përshkrua nga R. Virchow në fund të shekullit XIX, që e përcaktoi një ngjarje pasive, që mbyll dëmtimin qelizor të pakthyeshem në brendësi të indeve të gjalla. Nekroza manifestohet me karakteristika stereotipe: qeliza fryhet, berthama peson kariolizë, lëndohen organelat e dëmtohet membrana qelizore, duke përfunduar me shkaterimin e plote të qelizës dhe zbrazjen e enzimave të substancave me veprim kemiotaktik e proinflammator. Në këtë plan masa nekrotike përben një stimul të fuqishëm flogjistik për indin (Fig. 2. 20).

Nga pikpamja biokimike, nekroza është proces pasiv, i krijuar nga enzimët lizozomiale, që tërësinë e qelizës e vdekur, ndërsa apoptoza, në aspektin morfologjik e biokimik është ngjarje komplekse, është proces aktiv, që kërkon energji dhe zhvillohet në mënyrë të organizuar, e qeverisur nga një program intrinsek genik i mirë përcaktuar. Vdekja qelizore me apoptozë zhvillohet në vazhdimësi të një vargu fenomenesh, që janë identike në tipe të ndryshme qelizash, që nuk kanë ndryshuar gjatë filogenezës. Pra apoptoza zhvillohet njësoj në të gjitha indet.

Shembuj tipik të apoptozës janë: vdekja e programuar e qelizave gjatë embriogenezës, involucioni fiziologjik hormono-dipendent i endometrit gjatë ciklit menstrual, ndryshimi i qelizave në gjendrën e gjirit pas laktacionit; eliminimi i qelizave të aktivizuara; proliferimi i qelizave në kriptat intestinale; involucioni fiziologjik i timusit; i testikujve, eliminimi i qelizave T autoreaktive e të rrezikshme; vdekja e limfociteve të privuar nga citokinat; vdekja qelizore nga limfocitet citotoksikë dhe gjatë disa patologjive si stressi metabolik e termik e në veçanti në neoplazite, në sëmundjet autoimmune. Apoptoza zhvillohet dhe në kushtet normale si, në maturimin e sistemit imunitar, në turnoverin normal të indeve dhe në plakjen qelizore (eliminimi i qelizave të plakura).

**Morfologjia.** Apoptoza si proces involutiv, përfshinë qeliza të izoluar (Fig. 2. 21) ose grupe të vogla qelizore, që prezantojnë dëmtime në mikroskopine fo-



tonike, por me shprehese shihen ne mikroskopine elektronike. Qeliza apoptozike ka tipare te vecanta morfologjike:

- *Reduktimi i volumit qelizor*. Shenja e pare morfologjike e apoptozes eshte tkurrja e thelle e volumit qelizor, por pa humbjen e integritetit te membranes qelizore dhe pse eshte e palosur, e deformuar dhe e shoqeruar me keputjen e lidhjeve nderqelizore.

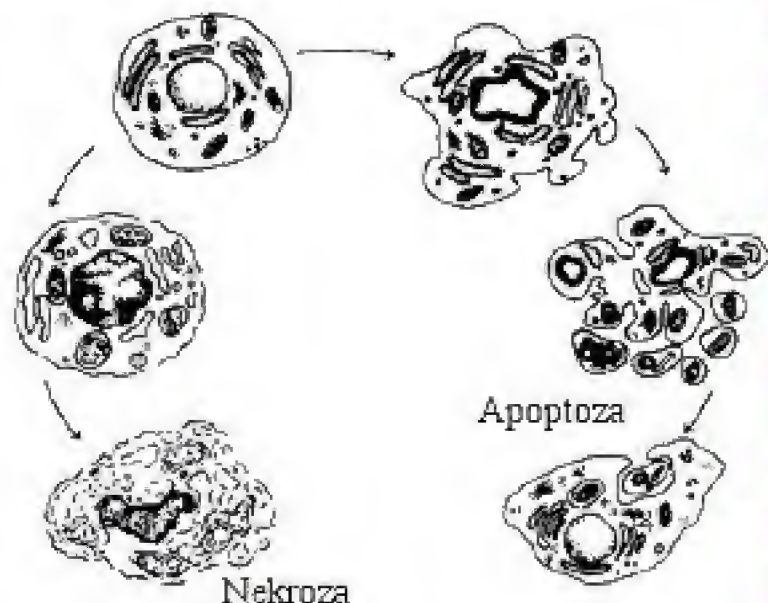


Fig. 2. 20. Paraqitja skematike e fazave te nekrozes dhe apoptozes.

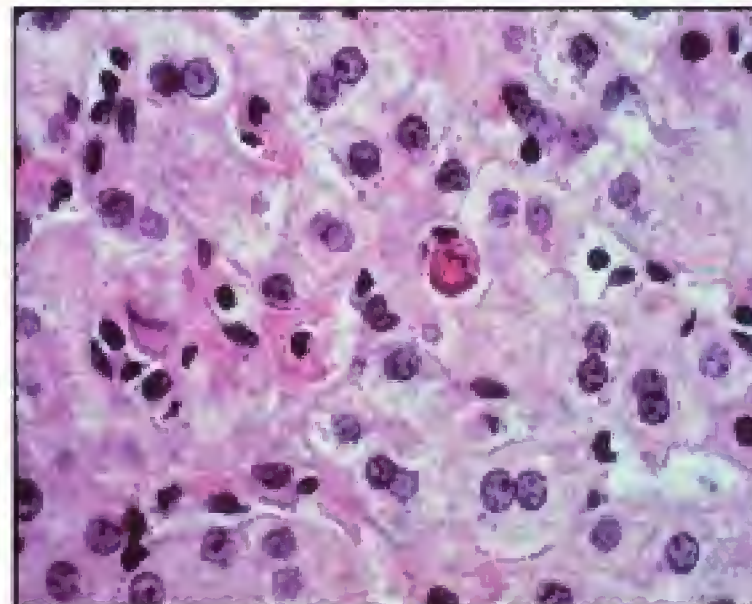


Fig. 2. 21. Qeliza apoptozike, me citoplazem hipereozinofile e me shperberje nukleare.

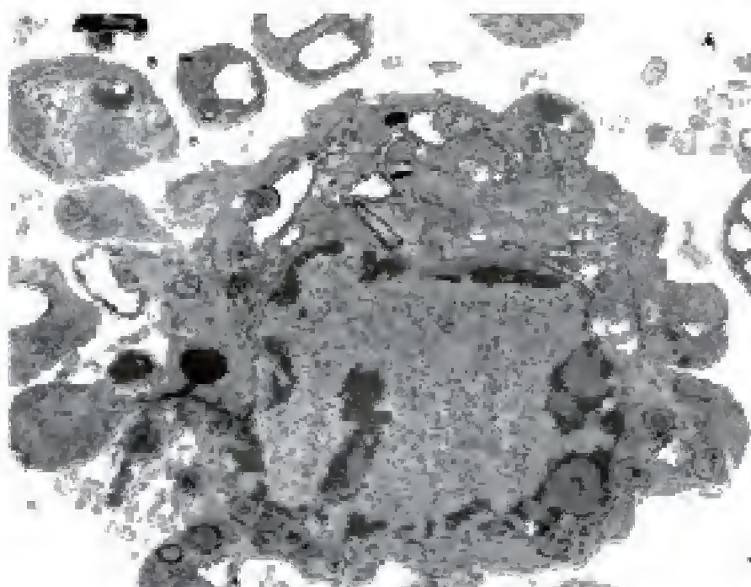


Fig. 2. 22. Qeliz apoptozike dhe trupat apoptozik

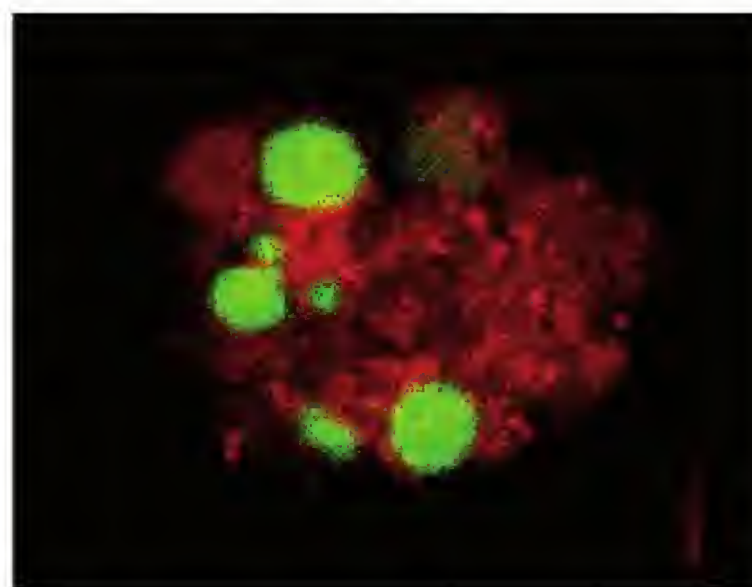


Fig. 2. 23. Trupat apoptozik te ngjyrsur me fluoreshence ngjyre te gjelbert.

- *Kondensimi i kromatines*. Krijon pamje tipke per qelizen apoptozike, ne forme agregatesh homogjene te mbeshtetur ne faqen e brendeshme te membranes nukleare, ku shpesh marrin pamje gjysenhenezash, ndersa ne qender te berthames krijohen masa te imëta granulare (Fig. 2. 12, Fig. 2. 22 dhe Fig. 2. 23). Pra, lendimet themelore zhvillohen per llogari te berthames qelizore, ku së pari verifikohet nje demtim i shpejte i DNA nga endomukeleaza endogene, çka shprehet mikroskopikisht me kondensim te kromatines nukleare dhe me pas me thyerjen e berthames ne dy ose me shume fragmente, qe bien ne citoplazem.

- *Formimi zgjatimeve citoplazmike dhe i trupave apoptozike*. Ne vazhdim ctoplazma e qelizes apoptozike krijon zgjatime e palosje ne siperfaqe, qe keputen duke formuar te ashtuquajturat trupa apoptozike, te cilet mbeshtillen me membrane, qe kufizon pjesen perkatese te citoplazmes me ose pa fragmente berthame. Trupat apoptozike, pasi bien ne stromen e indeve, fagocitohen nga qelizat makrofage.

- *Fagocitoza e qelizes apoptozike dhe trupave apoptozike*. Qeliza apoptozike dhe trupezat apoptozike, fagocitohen dhe degradohen shpejt nga lizozomet e fagocitit. Ne procesin e fagocitimit marrin pjese qelizat e shendosha fqinje, si dhe ato proliferative (qelizat e reja), qe kerkojne te plotesojne vendin bosh te krijuar nga



qeliza apoptozike. Në neoplazite, qeliza e vdekur dhe trupat apoptozike, gëlltiten nga qelizat neoplazike kanibale fqinje, ndërsa në kulturat qelizore, këto trupa i shmangen fagocitozës dhe degjenerojnë spontanisht brenda pak orë nga çarja e membranës kufizuese dhe nga tretja e organelave, duke krijuar një morfologji që të kujton nekrozin. Një fat të ngjashëm kanë trupat apoptozik të flakur në intersticium apo në spaciunet indore, si ndodh me trupat acidofile të Councilman, që vërohen në melçi gjatë hepatit viral dhe me qelizat e shenjuara të nxitura nga limfocitet T citotoksike.

Qeliza apoptozike dhe trupat apoptozike, ndryshe nga nekroza, nuk provokojnë dukuri inflamatore.

**Karakteristikat biokimike të apoptozës.** Qelizat apoptozike pesojnë modifikime të shumta biokimike, që përfaqësojnë ndryshimet strukturale dhe funksionale të lidhur me involucionin e tyre dhe që shprehen në disa forma:

- *Shpëthëzimi i proteinave.* Një ndër tiparet tipikë të apoptozës është hidroliza proteinike, që kryhet nga aktivizimi i pjestareve të familjes të cistein-proteazave, të quajtura *kaspaza*, që janë të pranishme në qelizat normale në trajtë proenzimash inaktive, që pasi aktivizohen, nënshtrohen apoptozës. Kaspazat e aktivizuara, këpusin shumë nga proteinat vitale si lamininen, shkaterrojnë trinen berthamore, citoskeletonin, si dhe aktivizojnë enzimen DNA-aza, që do të degradojë DNA.

- *Këputja e DNA.* Në vazhdim të veprimit të enzimave, DNA keputet duke formuar fragmente të trashë dhe me pas, nën veprimin e endonukleazës  $\text{Ca}^{++}$  dhe  $\text{Mg}^{++}$  dependente, peson prerje internukleozomike në oligonukleozome, në rreth 180 – 200 kopie bazash. Këto fragmente mund të shihen me elektroforezë në xhel-agar, ku paraqiten si shkalë të DNA.

Aktiviteti i endonukleazës është bazë për të verifikuar vdekjen qelizore me teknika citokimike, që njohin çarjen e dopiohelikës të DNA. Rikujtojmë se keputjet internukleozomike të DNA, nuk janë specifike për apoptozën, pasi shihen dhe në nekrozë, si një dukuri e voneshme autolitike.

- *Njohja fagocitare.* Qelizat apoptozike përmbajnë në faqen e jashtëm të membranës citoplazmike fosfatidilserinen, e cila del në sipërfaqe nga shtresa e bërë e membranës, po kështu në sipërfaqen e trupave apoptozik identifikohet një glukoproteine adezive e quajtur trombospodina, që lehtëson njohjen e këtyre qelizave nga fagocitet. Proteinat e sekretuara nga leukocitet, pelqejnë të lidhen me qelizat apoptozike, duke i opsonizuar, për t'i nënshtuar me pas fagocitozës. Ky kompleks ndryshimesh, që peson qeliza apoptozike, e lejojnë atë, të rinjohet nga makrofaget, që e fagocitojnë dhe e eliminohen, pa lëshuar komponente inflamatore dhe pa lëndimin e indit rrethues, pra pa krijuar inflamacion.

#### **Mekanizmat e apoptozës.**

Studime të shumta në biologji molekulare dhe imunohistokimi, kanë arritur të eksplorojnë mekanizmat molekulare dhe gjenike, që ndërhyjnë në involucionin morfofunksional të qelizës, duke treguar kompleksitetin e raporteve, që ekzistojnë ndërmjet ciklit qelizor, transformimit neoplazik dhe vdekjes së programuar të qelizës. Apoptoza çon si në vdekje ontogenike të qelizës, ashtu dhe në atë, që nënshtrihet ripërtëritjen indore, duke luajtur rol themelor në proceset e zhvillimit dhe në mbajtjen e homeostazës indore.

Ecuria e procesit të apoptozës shprehet me një varg ngjarjesh molekulare, që nënshtrihen në mënyrë të ndryshme dhe arrijnë kulmin me aktivizimin e kaspazave (Fig. 2. 24).

Në apoptozë ndërhyjnë stimujt e zhvillimit dhe stimujt ambientale, të cilët aktivizojnë programin gjenik të qelizës, duke provokuar vargun e ngjarjeve specifike, që çojnë në vdekje dhe eliminimin përfundimtar të qelizës. Stimujt e zhvilli-



mit dhe stimujt mjedisor, mund ta drejtojnë qelizën në suiçidin e programuar (apoptoza) dhe kur kjo mungon, atëherë qeliza peson transformimin e proliferon në mënyrë të pakontrolluar, duke çuar në zhvillim të neoplazisë.

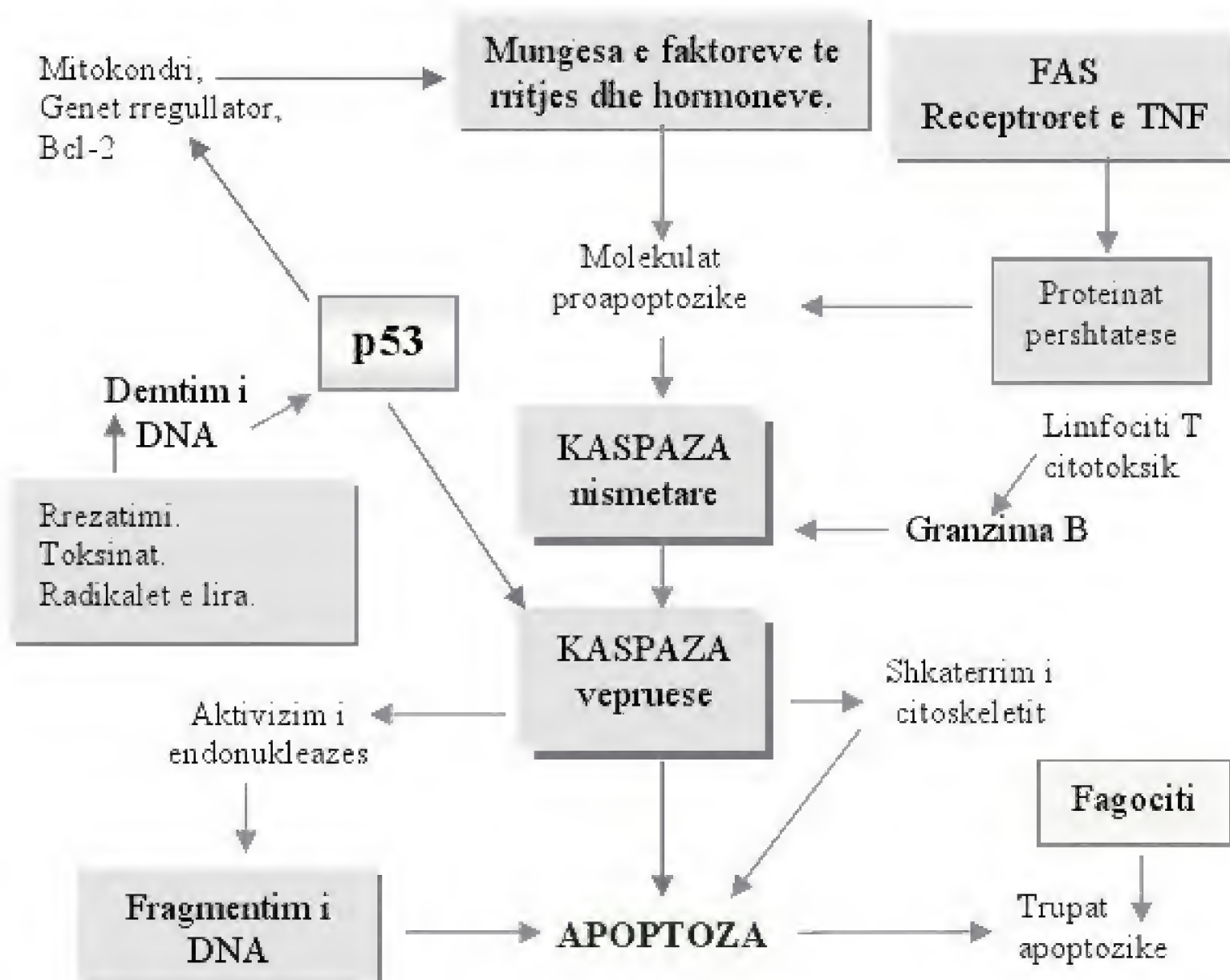


Fig. 2. 24. Mekanizmat e apoptozës. Faza fillestare gjatë së cilës aktivizohen kaspazat dhe faza vepruese, ku enzimat veprojnë për të shkaktuar vdekjen e qelizës.

Vdekja apoptozike e qelizës qeveriset nga një kompleks genesh antagonist, që janë ndarë në dy grupe kryesore:

1. *gene që nxisin aktivitetin jetësor të qelizës, që e mbajnë ndezur jetën qelizore*
  - 1.a. *genet e mbijetesës qelizore* (Rb, IGF-1, NGF, IGF-3 etj);
  - 1.b. *genet promotor të mbijetesës* (Bcl-2, Bcl-xL, E1B-19K, BHRF1, MCL);
  - 1.c. *genet frenues të proteazave* (p53, CrmA, ICH-LS etj);
2. *gene që ndalojnë aktivitetin e qelizës, që e shuajnë qelizën (genet e vdekjes):*
  - 2.a. *genet për sinjalet e vdekjes qelizore* (c-MYC, Fas, TNF, HID etj);
  - 2.b. *genet nxites të vdekjes* (Bax, BAD, Bcl-Xs, NBK, Bak etj);
  - 2.c. *Genet aktivizues të proteazave* (ICE, ICErd III, MCH-2, CPP32, ICH-IL/Nedd 2, TX/ICErdIII/ICH-2 etj)

Në aspektin biokimik, vdekja apoptozike e qelizës zhvillohet si proces aktiv, kërkon metabolizmin energjistik të qelizës, prandaj frenuesit e RNA dhe të sintezës proteinike janë në fakt dhe frenuesit e apoptozës. Apoptoza nxitet nga faktorët që stimulojnë receptoret specifik të membranës ose të berthamës (glukokortikoidet, TNF, TGF- $\beta$ , APO-1/Fas), kur lëndohet kromatina dhe shkaterrohet citoskeleti, të cilët aktivizojnë sensorët e dëmtimit qelizor si proteinën p53, genin Rb e proteinën MAT (Mutated Ataxia Teleangiectasia), por nxitet dhe kur mungon stimuli trofik (kur mungojnë faktorët e rritjes, hormonet). Kjo bashkësi stimuluesh, që vepron me një sistem amplifikues zinxhirë, çon në rritje të përqendrimit të  $Ca^{++}$  në citosol dhe të AMPc, që pasohen nga aktivizimi i sistemit proteolitik



citoplazmik ICE (Interleukin Converting Enzyme), kompleksi i fragmentina/granzima, kalpaina e endonukleaza. Aktivizimi i këtyre enzimave, çon në degradimin e citoskeletit dhe në fragmentim internukleosomal të DNA.

Monomorfizmi substancial i apoptozës ka sugjeruar, se infrastruktura e vdekjes qelizore të programuar, ka mbetur e pandryshuar në universin e Metazoëve, se paku për sa i përket mënyrës së eliminimit përfundimtar të qelizës. Tranzicioni filogenetik nga qeniet njëqelizore (vdekja qelizore përkohë me vdekjen e organizmit), deri në organizmat shumë qelizore (mbijetesa lidhet me kontrollin sasior e diferencimin e qelizave, me pasojë apoptozën dhe eliminimin selektiv të secilës prej tyre), shpreh evolucionin e apoptozës, si proces i kontrolluar nga grupi i geneve, që janë ruajtur gjatë evolucionit të specieve, të aftë të prodhojnë sinjale specifike të jetës, por dhe sinjale të vdekjes së qelizës.

Rezultatet e studimeve eksperimentale në invertebratet, si në krimbin nematod *Caenorhabditis elegans*, kanë kontribuar të kuptohet thelbi i fenomenit të apoptozës në vertebratet. Studimet në drejtim të rolit të geneve *ced*, që nxisin e frenojnë apoptozën në këto krimb nematod, ndihmuan në zbulimin e geneve homologë dhe në mamiferet. Apoptoza nxitet nga sinjale, që i shkojnë qelizës me dy rrugë të ndryshme, që janë *rruga ekstrinseke* e receptoreve dhe *rruga intrinseke mitokondriale*, të cilat të dyja do të konvergojnë në aktivizimin e kaspazave. Këto dy rrugë dhe pse kanë ndërveprime molekulare të ndryshme, ndërthuren mes tyre në nivele të ndryshme.

*Rruga ekstrinseke.* Kjo rrugë metabolike nxitet nga receptoret e vdekjes, të cilët ndodhen në sipërfaqen e qelizave (domeni extraqelizor). Receptoret e familjes të faktorit të nekrozës tumorale (TNFR), kanë një domen citoplazmik, që implikohet në ndërveprimin proteinë-proteinë, i quajtur domeni i vdekjes, i cili është i domozdoshëm për të çliruar sinjalet apoptozike. Nën receptoret e vdekjes më mirë të njohur janë TNFR1 dhe proteina e quajtur FAS (CD95). Nëse FAS lidh ligandin (FasL) të membranës qelizore, atëherë tre ose më shumë molekula të tij, do të agregohen dhe domeni i vdekjes në citoplazëm formon një situs për t'u lidhur me një proteinë përshtatëse, e cila dhe ajo përmban një domen vdekjeje të quajtur FADD (Fas-associated death domain). Kur FADD lidhet me receptorin e vdekjes, lidh formën inaktive të kaspazës-8 (pro-kaspaza) e në këtë mënyrë në një hapsirë të ngushtë rekrutohen molekula të shumta prokaspaze, të cilat zëbrthehen në zinxhirë, duke kaluar në format aktive. Kur arrijnë në këtë pikë, enzima aktivizon vargun e kaspazave dhe prokaspazave të tjera, të cilat ndërmjetësojnë fazat vepruese të apoptozës. Kjo rrugë e apoptozës mund të frenohet nga proteina FLIP, e cila pasi lidh kaspazën-8, e ndërpret zëbrthimin e mëtejshëm të saj dhe kështu e ndalon apoptozën. Është verifikuar se disa viruse dhe qeliza normale prodhojnë FLIP, duke e përdorur këtë frenues, për të mbrojtur qelizën e infektuar dhe qelizën normale, që mos të pësonte apoptozë, deri sa të përfundojë replikimin.

*Rruga intrinseke (mitokondriale).* Varet nga rritja e permeabilitetit të mitokondreve dhe nga lëshimi i molekulave proapoptozike në citosol, pa implikuar receptoret e vdekjes. Faktorët e rritjes dhe sinjalet e mbijetësës nxisin prodhimin e pjestareve antiapoptozikë të familjes të proteinave Bcl-2, ku përfshihen 20 proteina të ndryshme, të gjitha me funksion rregullues të apoptozës. Dy proteinat antiapoptozike më të rëndësishme janë Bcl-2 dhe Bcl-xL, që në kushte normale ndodhen në membranën e mitokondrit, por dhe në citoplazëm. Kur qelizat nuk kanë sinjale mbijetëse, ose janë nën ndikimin e stressit, atëherë i lëshojnë proteinat Bcl-2 dhe Bcl-xL, që zëvendësohen me anetare të tjera të familjes me funksione proapoptozike si *Bak*, *Bax* e *Bim*. Kur pakesohet niveli i Bcl-2/Bcl-xL, rritet permeabiliteti i membranës mitokondriale e ndodh dalja e proteinave, që aktivi-



zojne vargun e kaspazave, te citokromit C, i njohur per rolin ne respiracionin mitokondrial. Kur arrihet ne citosol, citokromi C lidhet me proteinen APAF-1 (Faktori Proapoptozik i Aktivizimit te Proteazes) dhe kompleksi qe rrjedh nga kjo lidhje, aktivizon kaspazen - 9. Proteinat Bcl-2 dhe Bcl-xL, e frenojne direkt aktivizimin e APAF-1, ndersa kur keto proteina humbin ose pakesohen, atehere favorizohet aktivizimi i APAF dhe i proteinave te tjera, si proteina AIF (faktori i nxitjes se apoptozes), e cila hyne ne citoplazem, ku lidh e neutralizon frenuesit e apoptozes, qe normalisht bllokojne aktivizimin e kaspazave.

Rezultati final i ketij vargu reaksionesh eshte aktivizimi i vargut te kaspazave. Pra, ne vijen intrinseke ka rendesisi ekuilibri ndermjet molekulave pro dhe anti-apoptozike, te cilat rregullojne permeabilitetin mitokondrial dhe qlirimin e nxitesve te vdekjes, qe normalisht jane te mbyllur ne brendesi te mitokondreve.

*Fazat vepruese.* Faza perfundimtare e apoptozes ndermjetesohet nga kaskata proteolitike e kaspazave, ne te cilen konvergohet disa mekanizma nxites. Grupi i proteazave qe mediaton fazen efektore jane te familjes te kaspazave. Termi kaspaza formohet nga bashkimi i dy perberesve te kesaj familje, c-cisteinproteaza dhe nga aspaza, qe i referohet aftesise se tyre te vecante per te keputur mbetjet e acidit aspartik. Familja e kaspazave perbehet nga 10 anetare, qe sipas rradhes te aktivizimit ne proçesin e apoptozes, ndahen ne dy grupe funksionale:

- a. kaspazat nismetare (kaspazat 8, 9);
- b. kaspazat vepruese (kaspazat 3, 6).

Ashtu si proteazat e tjera dhe kaspazat jane ne formen e proenzimave, te cilat pasi aktivizohen nepermjet klivazhit proteolitik, do te nxisin apoptozen. Pika e çarjes te kaspazave, mund te hidrolizohet jo vetem nga kaspazat e tjera, por edhe nepermjet autokatalizes. Klivazhi i nje kaspaze, krijon formen e saj aktive dhe kesisoj vihet ne levizje programi i vdekjes enzimatiqe, qe vazhdon me aktivizimin e shpejte e ne seri te kaspazave te tjera. Kaspazat efektore veprojne duke i çpetezuar proteinat e citoskeletit dhe te matriksit berthamor, çka perfundon me shkaterrimin e citoskeletit dhe me fragmentimin e berthames. Kaspaza 3 aktive, aktivizon DNA-aza citoplazmike (CAD), qe keput nje frenues te enzimes ICAD, ndersa produkti i mbetur, vepron duke bere keputjen internukleozomike te DNA.

*Pastrimi i qelizave te vdekura.* Ne fazat e hereshme te apoptozes, qelizat leshojne faktore tretes, qe therrasin fagocitet, te cilet i eliminojne me shpejtesi qelizat apoptozike, para se ato te pesojne nekroze dytesore dhe para se te derdhnin permbajtjen e tyre citoplazmike. Duke u eliminuar shpejt, qeliza apoptozike nuk arrihet te zhvilloje pergjigjen inflamator. Eshte vertetuar se receptore te shumte te makrofageve implikohen ne lidhjen dhe fagocitimin e qelizave dhe te trupave apoptozik. Qelizat dhe trupat apoptozike, permbajne ne siperfaqe molekula markatore, qe e lehtesojne rinjohjen nga ana e qelizave fqinje dhe nga fagocitet, duke favorizuar kapjen dhe eliminimin e tyre. Nga ana tjeter, makrofaget sekretojne substanca, qe lidhin ne menyre specifike qelizat apoptozike, duke i opsonizuar, pra i pergatisin per fagocitozen, por nuk lidhin qelizat jetesore, te cilat e shmangin fagocitozen ne saje te pranise te molekulave siperfaqesore si p.sh te CD31. Proçesi i fagocitozes te qelizave dhe i trupave apoptozike eshte aq rezultativ, sa eliminohen pa lene gjurme dhe nuk provokojne inflamacion.

#### ***Apoptoza ne fiziologjinë dhe ne patologjinë Immune.***

Nuk ekziston fenomen biologjik, fiziologjik ose patologjik i jetes intrauterine dhe extrauterine pa proçesin e apoptozes. Ne fakt apoptoza eshte nje mekanizem rimodelimi indor, i perfeksionuar ne zhvillimin embriologjik, qe nderhyne ne rregullimin dhe nderrimin qelizor ne inde me turnover te shpejtë, si ne epitelin intestinal, ne indin limfatik e hemopoietik, indet hormono-dependent (indi pros-



tatik, endometri dhe gjenderrat e gjirit). Defiçiti në programin e vdekjes qelizore, percakton anomali në zhvillimin embriologjik, që shprehen me disa sëmundje si hypospadija e sindaktilia; me ndryshime në procesin e keratinizimit (psoriaza); në zhvillimin e neoplazive; me vonesa në perfundimin e proceseve inflamatorë dhe me ndjeshmëri të lartë për infeksionet virale etj. Në raste me një përgjigje të pa kontrolluar, apoptoza luan rol në zhvillimin e disa sëmundjeve dermatologjike si, alopecia dhe hiperkeratoza; të disa sëmundjeve nervore (Sëmundjet Parkinson dhe Alzheimer); në sëmundje infektive (AIDS dhe në hepatitin viral) etj.

*Apoptoza nga mungesa e faktoreve të rritjes.* Qelizat e ndjeshme ndaj disa faktoreve të rritjes, limfocitet që nuk nxiten nga antigene apo nga citokinat, si dhe neuronet, që privohen nga faktorët e rritjes, vdesin me procesin e apoptozës. Në të gjitha këto raste, apoptoza zhvillohet me rrugën intrinseke (mitokondriale), që nis nga prania me tepër të geneve të familjes Bcl-2, në krahasim me faktorët antiapoptozik. Vdekja qelizore është ngjarje fiziologjike në zhvillimin normal të sistemit nervor qendror, madje 50 % e neuroneve postmitotike vdes me apoptozë gjatë embriogenezës dhe gjatë zhvillimit fetal, megjithatë ende nuk konfirmohet në mënyrë absolute, se apoptoza është faktori kyç në sëmundjet neurologjike, por nuk mungojnë të dhënat, që deshmojnë për rolin patogenetik të apoptozës.

Të sëmurët me atrofi muskulare spinale, kanë mutacione të genit NAIP (Neuronal Apoptosis Inhibitor Protein), që kryen funksionin frenues të apoptozës, por nga ana tjetër aktiviteti antiapoptozik i genproteinës *naip* normale, ka rol në mbijetesën e neuroneve motore. Në parim kemi të bëjmë me një çrregullim të procesit të apoptozës, që ndeshet dhe në patologji të tjera, si në dëmtimet iskemike të trurit dhe të zemrës, në vdekjen e qelizave të infektuar nga viruset dhe në sëmundje të tjera neurodegenerative. Apoptoza ndërhyne dhe në sëmundjen nga prioni, që është në qendër të vëmendjes për mundësinë e transmetimit të Encefalopatisë Spongiforme Bovine nga gjedhet të njeriut. Rezulton se një fragment i një proteine prionike (aminoacidet 106 dhe 126), nxit apoptozën e qelizave nervore gjatë zhvillimit të sëmundjes së Jacobs-Kreusfeld (S. Lopa e çmendur).

Një tjetër grup sëmundjesh neurologjike, si vaskulopatitë cerebrale, lidhen me ndërhyrjen e apoptozës. Iskemia cerebrale është në gjendje të provokojë apoptozë, ndërsa mbishprehja e genit antiapoptozik Bcl-2 në indin tumor të minjeve transgenik, redukton 50 % volumin e infarktit të krijuar eksperimentalisht. Është provuar se raporti ndërmjet geneve proapoptozik (Bax) dhe antiapoptozik (Bcl-2) në disa zona të caktuara të hipokampit dhe të trurit të vogël, çbilancohet në favor të Bax, në zonat e njohura për ndjeshmëri të lartë, që të pesojnë iskemitë. Dhe në sëmundjet e Alzheimer dhe të Parkinson, apoptoza ka rol patogenetik. Në disa të sëmurë me Alzheimer është gjetur mbishprehje e genit proapoptozik *sgp-2* dhe i proteinës  $\beta$ -amiloide, që është elementi kryesor patogenetik për nxitjen e apoptozës të qelizave neuronale në kulturë. Po kështu edhe në sëmundjen e Parkinson, sidomos në format që prekin moshat e reja, rezulton se lëzionet cerebrale, lidhen me mutacione të genit PINK1, i cili implikohet në mekanizmat patogenetike të degenerimit të *substances nigra*, që është dëmtimi i mirfilltë i kësaj sëmundje.

Apoptoza ka rol në disa sëmundje neurologjike, si në sklerozën laterale amiotrofike (SLA), sidomos në formën familiare, janë gjetur rreth 30 mutacione të genit superoksidodismutaza-1 (SOD1). Forma normale e këtij geni ka funksione antiapoptozike, ndërsa forma mutante ka aktivitet proapoptozik.

*Apoptoza nga dëmtimi i DNA.* Kur qeliza goditet nga rrezatimi, o nga agjentat kancerogjene, peson apoptozë me një mekanizëm, që fillon me dëmtimin e DNA (stress-i genotoksik), duke implikuar onkosupresorin p53, që e ndalon qelizën në



fazen G1 deri ne rikuperimin e mundshem te DNA. Kur deshton riparimi i DNA, atehere p53 nxit grupin e proteinave proapoptozike te familjes Bel-2, sidomos Bax e Bak, si dhe faktorin Apaf-1, qe aktivizojne kaspazat.

*Apoptoza nga receptoret e Faktorit te Nekrozes Tumorable (TNF).* Citokina TNF, me funksion kryesor aktivizimin e faktoreve te transkriptimit nuklearë (NF- $\kappa$ B), e njohur si mediatore e reaksioneve inflamatore, nxit apoptozen. Lidhja e TNF me receptorin TNFR-1, krijon lidhje dhe me receptoret e proteines pershtatese TRADD (TNF Receptor Associated Death Domain containing protein), e cila nga ana e vet lidh FADD, qe aktivizon kaspazat.

*Apoptoza e ndermjetesuar nga limfocitet T citotoksike.* Limfocitet T citotoksike (CTL), pasi njohin antigenet e jashtem ne siperfaqen e qelizave te infektuara, çlirojnë perforinat, qe jane molekula, qe e çpojne membranen qelizore, duke lejuar hyrjen e granulave te prodhuara nga CTL, qe permbajne serinproteazen e quajtur granzima B (Fig. 2. 24). Kjo enzimë, duke i keputur proteinat reziduale te acidit aspartik, çon ne aktivizimin e kaspazave qelizore. Pra, CTL i vrasin qelizat e shenjuara, duke i kapercyer fazat fillestare te apoptozes, çka shpejton kalimin e qelizes ne fazen vepruese te apoptozes.

## 2.6. MBINGARKESAT QELIZORE.

*Kujdes! Çdo gjë e tepruar, dëmton!*

Substrati metabolik dhe funksionet e vijave metabolike te qelizes, ne disa rrethana mund te tronditen ne nje menyre te veçante, duke u shprehur me shtimin e grumbullimin ne sasi anormale te lendeve baze, te metaboliteve te disa lendeve, qe behen pergjegjese per krijimin e dentimeve, qe jane perkufizuar mbingarkesa qelizore. Ne pergjithesi lendet e magazinuara intraqelizore jane te kategorive:

a. *perberes metabolikë normalë* te qelizes si proteina, karbohidrate, lipide e kripra minerale, te cilat nga pafesia e qelizes per t'i perpunuar e per t'i zbrazur, shtohen me teprice dhe depozitohen ne citoplazem, si p.sh grumbullimi intraqelizor i glikogenit ne pacientet me diabetin e sheqerit;

b. *substancia anormale*, jane lende te huaja (pigmente, agjente infektive), ose lende endogene (nenprodhime difektuoze, nga gabimet e metabolizmit qelizor);

c. *mbiprodhim i substancave normale*, grumbullohen ne brendesi te qelizes, si rezultat i nje sinteze te ekzagjuar, pra i nje mbiprodhimi nga qeliza, si ndodh me shtimin e melanines.

Disa nga lendet e magazinuara intraqelizore jane te pademeshme e nuk e lendojne funksionin e qelizes, por ka dhe nga ato, qe krijojne dentimin toksik te qelizes. Shpesh, eshte vete qeliza qe i prodhon keto lende anormale, ne raste te tjera eshte thjeshte grumbullim i prodhimeve qe rrjedhin nga procese patologjike ne organizem, ose jane me origjine te jashteme. Lendet normale dhe anormale, te jashteme apo te brendeshme, depozitohen vetem brenda qelizave dhe kur identifikohen ne lenden jashtqelizore, kuptohet se jane te derdhura nga qeliza. Lendet qe mbushin qelizen, pergjithesisht rrine ne citoplazem, shpesh brenda lizozomeve, por ndonjera mund te gjenden edhe ne brendesi te berthames qelizore.

Grumbullimet intraqelizore mund te jene kalimtare ose permanente dhe mund te qendrojne brenda ne citoplazem gjate tërë jetes se qelizes. Prania e tyre hetohet ne baze te ngjyres karakteristike natyrale, qe shihet ne mikroskop fotonik, nga veçorite histopatologjike me ngjyrimet tradicionale dhe speciale, nga specifiteti imunohistokinik dhe me analizen e perberjes biokimike e biofizike te lendes. Depozitimi intraqelizore e ketyre lendeve krijohet me tre mekanizma:



**Mekanizmi i grumbullimit të lendeve normale endogene,** ndodh kur qeliza i prodhon keto lende me ritëm normal ose të shtuar, por shpejtësia e metabolizimit të tyre është e kufizuar e kështu ato gradualisht magazinohen brenda në qelizë. Kjo formë mbingarkese qelizore ndodh si rezultat i çekuilibrit ndërmjet sintezës qelizore të lëndës, ose të prurjeve nga jashtë (me djete) dhe paaftësisë të qelizës për t'i zberthyer ose për t'i eliminuar, si ndodh me grumbullimin e intraqelizore të yndyrave, që krijojnë modifikim dhjamor të qelizave parenkimatoze.

**Mekanizmi i defektit të metabolizmit qelizor,** vjen nga mungesa e një ose disa enzimave, që çojnë në bllokimin e vijave metabolike specifike të perpunimit të lëndës. Ky defekt bën që, lenda endogene normale të shtohet në citoplazëm mbi kufijt e tolerancës qelizore, pasi nuk metabolizohet, ose prodhohen metabolite anormale, që nuk mund të shfrytëzohen dhe as nuk zbrazen nga qeliza. Mungesa e enzimave rrjedh nga gabime kongjenitale të metabolizmit (defekte genike), që për fat të keq janë të pakorigjueshëm. Grumbullimi i lendeve është progresiv dhe qeliza peson mbingarkesë, që çon në dëmtime dytesor të pakthyeshme. Keto sëmundje emërtohen me terma figurativ, që shprehin thelbin e mbingarkesës, ose tipin e defektit enzimatik, që ka krijuar mbingarkesën qelizore si: “tesaurismosa”, “storage disease”, “enzimopatia hereditare” etj.

**Mekanizmi i grumbullimit të substancave të jashtme anormale,** zhvillohet kur lende të huaja, kapen dhe mbeten në kurrizin e citoplazmës, sepse qeliza nuk disponon makineri enzimatike që t'i përpunojë, t'i zberthojë dhe t'i transportojë në vende të tjera. Shembuj të këtij mekanizmi janë depozitimet e karbonit, të silicit e të azbestit në mushkëri dhe ngjyresit e përdorur për të bërë tatuazhet etj.

### 2. 6. 1. Mbingarkesa e qelizës me proteinë.

Sinteza e proteinave në qelizë është fundamentale për aktivitetin jetësor të organizmave të gjalla. Kodi genik i “shkruar” në bërthamën qelizore, e organizon dhe e drejton sintezën e proteinave specifike, që përcaktojnë jo vetëm specien, por dhe tipin e individit. Proteinat janë të plotfuqishme në organizëm, ku realizojnë funksione plastike për qelizën dhe individin, ndërtojnë enzimat, hormonet, antitrukat, antigenet, imunoglobulinat, plazmen, organelat; transportojnë yndyrat minerale; eliminohen metabolitë, ndërtojnë individin bashkëlidhës (strukturat fibrilare dhe lenden bazë ndërqelizore), citoskeletonin, formojnë karkasën e skeletit kockor, kontribuojnë në turnover-in qelizor etj.

Të gjitha sëmundjet shoqërohen me çrregullime të metabolizmit të proteinave, por disa procese patologjike janë të veçanta, madje mbingarkesat e qelizës krijojnë dëmtime të mirfillta morfologjike. Grumbullimi i proteinave intraqelizore ka shkaqe të ndryshme, ndër të cilat rendisim:

**Perthithja e proteinave.** Përfaqeson hyrjen e proteinave në qelizë nëpërmjet procesit të pinocitozës dhe përqendrimit të tyre (atrocitoza) në lizozome (fagolizozome), si ndodh në qelizat e epitelit të tubujve të veshkave gjatë proteinurisë. Proteinat, kur arrijnë në tubujt proksimale kapen me pinocitozë nga qelizat epiteliale, të cilat nuk janë në gjendje të përpunojnë këto mbingarkesa, i depozitojnë në lizozomet, ku marrin formën e rruzujve të shumta eozinofilike dhe homogjene në citoplazëm (Fig. 2. 25). Mbingarkesa proteinike nuk e prish funksionin e qelizave epiteliale dhe kur proteinuria kurohet, depot proteinike metabolizohen dhe rruzujt proteinike zhduken, citoplazma pastrohet e qeliza i rimerr funksionet.

**Sinteza e shtuar e proteinave sekretore.** Shprehet morfologjikisht në trajtën e trupave Mott, trupat e Mallory (Fig. 2. 26) dhe të trupave Russell. Gjatë sintezës aktive të imunoglobulinave, plazmocitet mbingarkohen me keto produkte, që për



arsye të panjohura nuk shkarkohen në mjedisin ekstraqelizor. Materiali imunoglobulinik i tepert në citoplazmën e plazmociteve kompaktësohet e marrë formën e inkluzioneve të vogla homogjene dhe eozinofile, që janë quajtur trupat e Mott, ndërsa kur marrin formën e sferave të mëdha, me pamje homogjene eozinofile, quhen trupat e Russell. Në mikroskop elektronik rezultoi se proteinat mbushin qisternat e retikulit endoplazmik, që në keto rrethana zgjerohet e kompaktësohet.

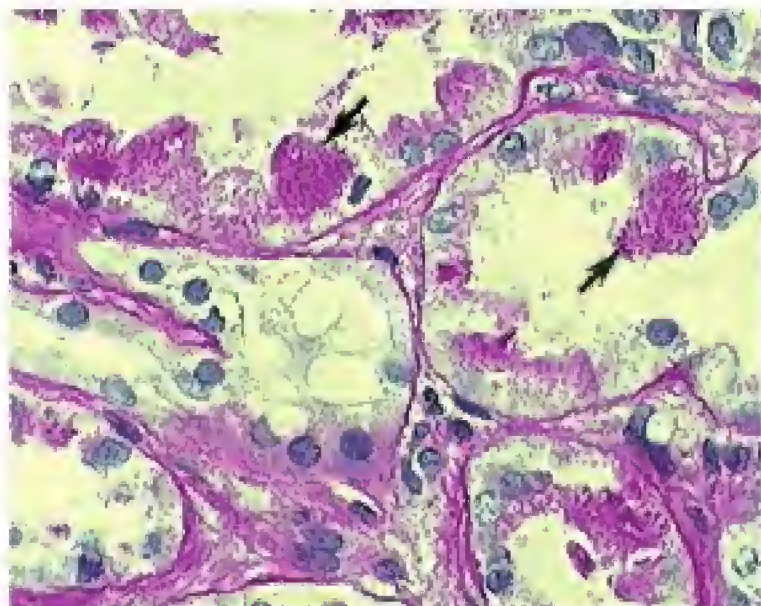


Fig 2. 25. Rruzuj proteinik në qelizat e epitelit tubular të veshkës.

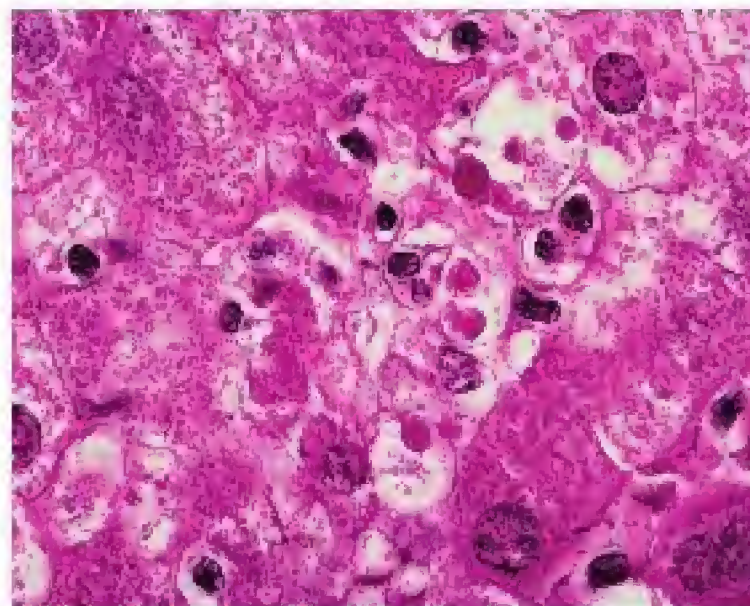


Fig 2. 26. Trupat e Mallory në mëlçi.

**Defiçiti në palosje dhe konfeksionim të proteinave.** Vargjet polipeptidike të proteinave të fabrikuara në ribozomet, kanë ndërtim  $\alpha$  ose  $\beta$  fletë, që janë struktura me rol për funksionin dhe transportimin e tyre në organelat. Gjate procesit të palosjes, formohen struktura ndërmjetese pjesërisht të palosura, që veprojnë ndërmjet tyre, por dhe me proteina të tjera. Në kushte normale, keto ndërmjetës stabilizohen nga molekulat shoqëruese të quajtura kaperone, të cilat favorizojnë palosjen korrekte dhe transportin e proteinave në retikulin endoplazmatik, në aparatin e Golxhit dhe në mitokondret. (Fig. 2. 27). Disa nga kaperonet sintetizohen si perberes me rol në transportimin intraqelizor të proteinave, të tjerat krijohen nga stress-i, si p.sh proteinat e shock-ut termik etj, të cilat kanë palosje anormale. Nëse procesi i palosjes të proteinave të demtuara nuk është i plotë, ndërhyjnë kaperonet për degradimin e tyre, proces ky që implikon dhe ubiquitinën, e cila pasi lidhet me proteinat anormale, i drejton ato të shkatërrohen në nivelin e proteozomeve. Njihet disa rrethana, gjate të cilave proteina me defektet në palosjen grumbullohen brendaqelizës, si alteracioni i transportit intraqelizor të proteinave kritike. Në rast defiçiti të  $\alpha_1$ -antitripsinës, mutacionet e proteinës e ngadalsojnë procesin e palosjes, duke krijuar shtim të ndërmjetësve pjesërisht të palosur dhe në vend që të sekretohen, grumbullohen në retikulin endoplazmatik të qelizës së mëlçisë.

Në fibrozën kistike, mutacioni i proteinës e vonon shkeputjen e proteinës të kanalit të klorit nga një kaperoninë, çka provokon palosje anormale dhe humbjen e funksionit të kësaj proteine. Demtimet qelizore nga grumbullimi brendaqelizor i proteinave, manifestohen me një shembelltyrë mikroskopike tipike, e njohur si *trupat e Mallory* (Fig. 2. 26), që janë inkluzione proteinike intracitoplazmike, të çrregullta, eozinofile, homogjene, që shihen në qelizat e mëlçisë të demtuara nga sëmundja e alkoolizmit kronik, por nuk mungojnë dhe në patologji të tjera. Me kalimin e kohës, keto trupa zmadhohen deri sa çojnë në vdekjen e qelizës e me pas zbrazen në hapsirën ndërqelizore, ku ruhen për kohe të gjata. Keto trupa mund të shihen shpesh në individat, që vuajnë nga hepatiti alkoolik, për çka i quajnë "hialina alkoolike". Trupat e Mallory në mikroskop elektronik, paraqiten si



inkluzione të ndertuar nga grumbuj filamentesh intermediare (prekeratina), çka sugjeron se janë rezultat i difekteve të strukturave të citoskeletit qelizor, që lëndohet gjatë sëmundjes alkolike të mëlçisë.

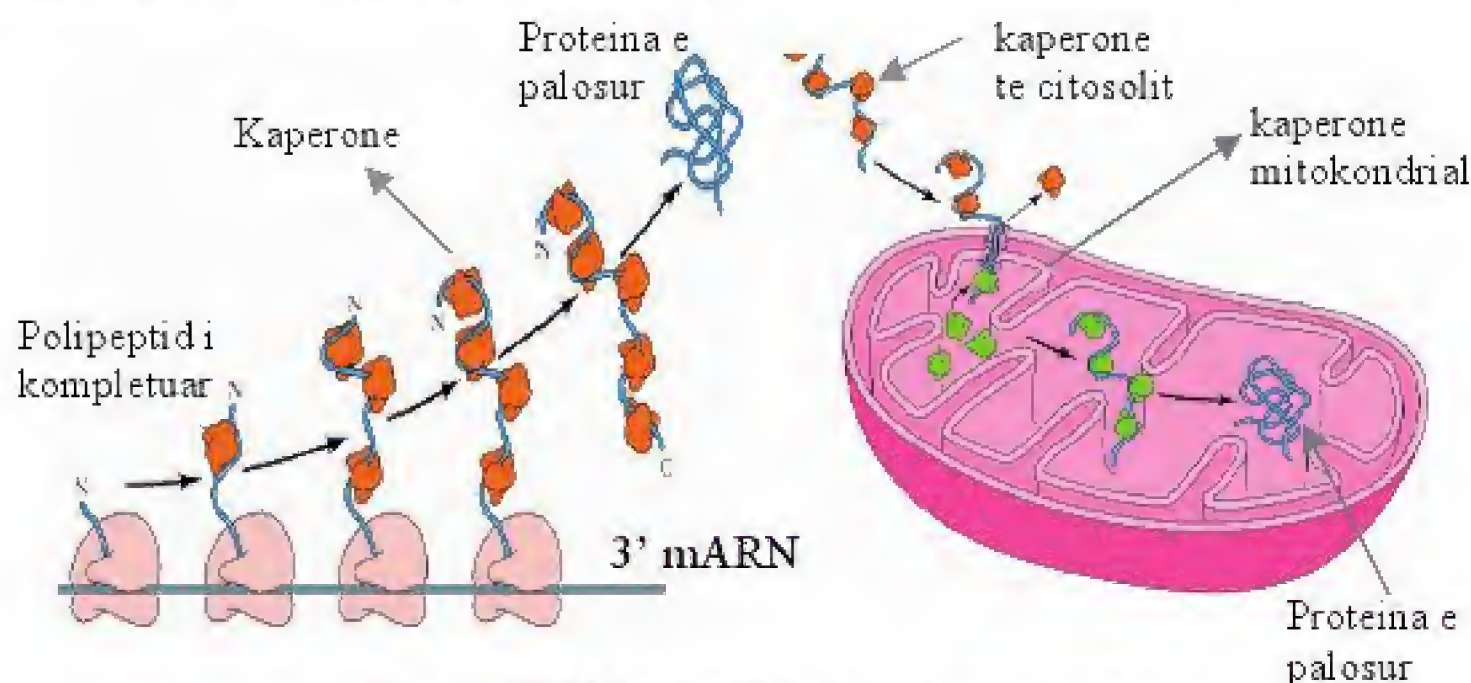


Fig. 2. 27. Mekanizmi i palosjes të proteinave

**Mos palosja ose keqpalosja e proteinave.** Keto difekte të proteinave krijojnë stress të retikulit endoplazmik, ku për pasoje grumbullohen dhe nxisin një seri përgjigjesh qelizore, që në tërësi të tyre janë emërtuar përgjigjia e proteinave të paplësura (UPR). Përkisht UPR ndërmjetësohen nga proteina të ndryshme, të vendosura brenda e ndërmjet membranave të retikulit endoplazmatik. Mbizotërimi luminal i tyre, krijon çrregullime në palosjen e proteinave, ndërsa mbizotërimi citoplazmik aktivizon rrugë të ndryshme sinjalesh, që ulin nivelin intraqelizor të proteinave të keqpalosura, nëpërmjet rritjes të sintezës të kaperoneve, që dihet se kanë rol në palosjen e proteinave. Në mënyrë paradoksale, aktivizimi i UPR, nxit apoptozë të qelizës, me aktivizim të kaspazave në retikulin endoplazmatik.

Grumbullimi i proteinave të keqpalosura, sidomos i atyre të shkaktuara nga mutacione gjenike (nga plakja, ose nga ndikimi i faktoreve mjedisore), ndeshet në disa sëmundje neurodegenerative, si në sëmundjet e Alzheimer, në Parkinson, në sëmundjen e Huntington dhe në diabetin e tipit II. Në sëmundjen e Alzheimer, janë tipike të ashtuquajturit *trupat e Levy*, që kanë trajtë rruzujsh proteinikë, eozinofile, të vendosura në citoplazmën e neuroneve të trurit të pacientëve. Këta formacione intraqelizore përbehen nga filamentet intermediare neuronale, që gëshetohen në mënyrë të tillë, sa e prishin dinamikën e citoskeletit neuronal dhe aksonin e dendritet të qelizës nervore.

**Grumbullimet e proteinave anormale.** Janë proteina me palosje anormale, të cilat depozitohen në inde, ku zhvillojnë modifikime të dukshme morfologjike dhe funksionale, si ndodh me amiloidin (do të trajtojmë gjerësisht në vazhdim).

**Grumbullimi i proteinave specifike:** Gjatë disa procese patologjike, prishet metabolizmi i proteinave specifike dhe i produkteve të metabolizmit të tyre dhe në keto raste kemi mungesa enzimash, që i pengojnë vijat metabolike specifike të metabolizmit të proteinave, ndër të cilat me tipikë janë:

**Alkaptonuria (okronoza).** Është sëmundje e shkaktuar nga mungesa e enzimës oksidazahomogenitizike, e cila çon në grumbullimin e acidit homogentizik intraqelizor, duke u shoqëruar me eliminimin e një pjese të tij me urinë, që i jep ngjyrë të zeze, ndërsa pjesa e tepër depozitohet në inde, ku ky acid lidh në mënyrë të zgjedhur kolagenin, që e ngjyros në blu të zeze, çka reflektohet në indin ku depozitohet (okronosis). Pasoja më e rëndë e okronozës është mbingarkesa e kondrocitëve me acid homogentizik, që provokon dëmtime të kartilagëve (te



disqeve intervertebrale, te artikulacioneve etj), duke u manifestuar klinikisht me dhimbje.

**Cistinoza.** Eshte semundje e shkaktuar nga nje difekt genik, qe nuk lejon transportin e cistines nga qelizat e epitelit te tubujve proksimale te veshkave, cka shprehet me grumbullimin e saj ne citoplazmen qelizore, pikerisht ne lizozomet. Ndonese cisteina grumbullohet intensivisht ne citoplazmen e qelizave te epitelit tubular, nuk shoqerohet me rritje te perqendrimit te saj ne gjak dhe ne urine.

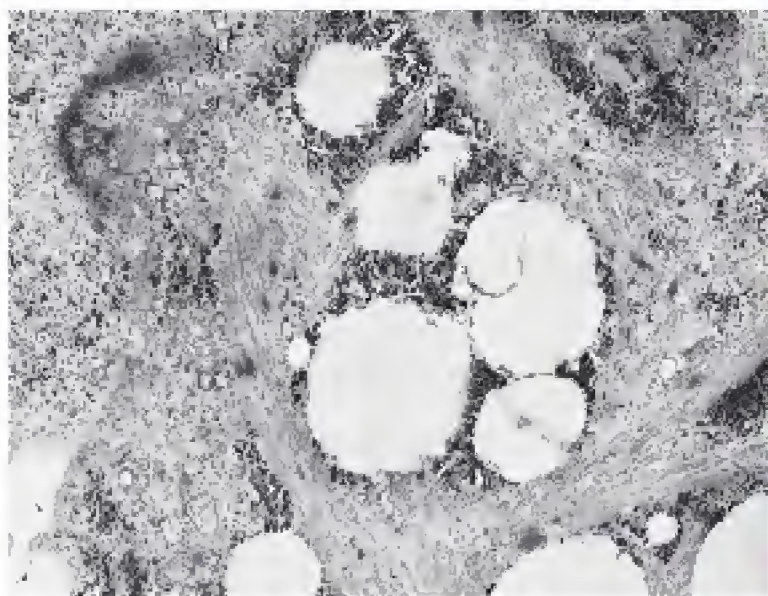


Fig. 2. 28. Depo glikogjeni ne forme rozete.

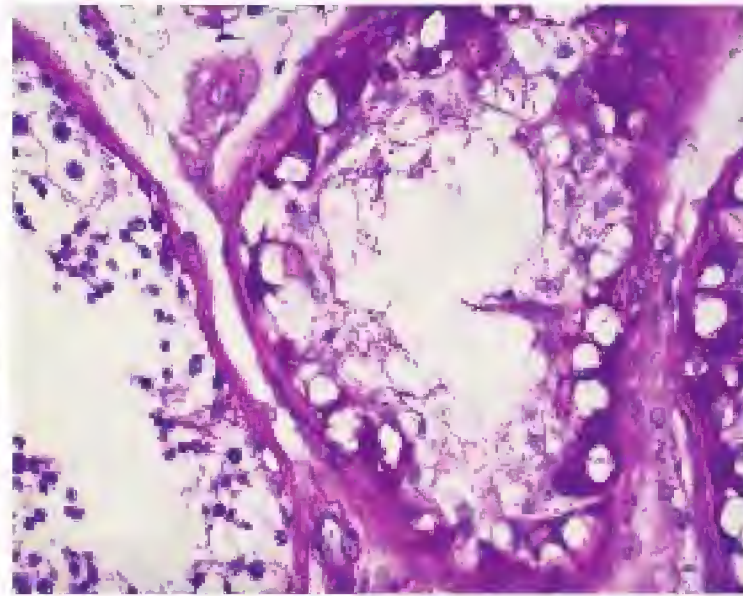


Fig. 2. 29. Depozitimet intraqelizore te glikogjenit – PAS positive.

### 2. 6. 2. Mbingarkesa e qelizes me glikogjen.

Glikogjeni eshte nje polimer i glukozes dhe derivat i saj metabolik, qe depozitohet e shfrytezohet si material energjistik nga qelizat. Organet me te pasur me glikogen jane melcja, muskujt e skeletit, miokardi, indet embrionale etj. Mbingarkesa qelizore me glikogen ndeshet ne rastet e denitimit te metabo-lizmit si te glukozes ashtu dhe te vete glikogjenit. Pavaresisht nga rrethanat klinike, masat e glikogjenit te depozituara intracitoplazmike e zmadhojne qelizen, e cila ne ngjyrimet me eozine-hematoksiline, paraqitet me citoplazem te mbushur me vakuola optikisht boshe, qe rrethojne berthamen ne qender. Kjo shembelltyre deshmon se glikogjeni eshte hidrolizuar nga lenda fiksuese, prandaj per ta konservuar ne indin qe ekzaminohet, perdoren solucione fiksuese, qe nuk tresin glikogjenin si alkooli etilik. Ne mikroskop elektronik, depot citoplazmike te glikogjenit kane formen e granulave te vogla, te grupuara ne forme rozete (Fig. 2. 28).

Per identifikimin e glikogjenit perdoren dy ngjyrimet speciale: Karmina e Best dhe PAS, qe kane aftesi t'i ngjyrosin depot e glikogjenit ne te kuqe-violet (Fig. 2. 29). Seksionet indore para se te ngjyrosen me PAS, perpunohen me diastaze per te kontrolluar hidrolizen e glikogjenit. Mbingarkesa qelizore me glikogen ndeshet ne nje grup semundjesh:

**Diabeti i sheqerit.** Eshte cregullim kronik dhe kompleks i metabolizmit te karbohidrateve, i shprehur me hiperglicemi te zgjatur nga mungesa absolute ose relative e insulines (hormoni anabolik), qe çon ne cregullim te metabolizmit dhe te proteinave e te yndyrnave. Kjo semundje eshte shembull paradigmatic i manifestimeve te hiperglicemise, me pasoja glukozurine dhe zhvillimin e nderlikimeve si ateroskleroza, mikroangiopatia, nefropatia dhe neuropatia diabetike.

Ne diabetin e sheqerit, glikogjeni mbingarkon qelizat e epitelit te tubujve te veshkes (pjesa proksimale, pjesa distale dhe laku i Henle), qelizat e melçise, qelizat  $\beta$  te ishujve Langerhans te pankreasit, qelizat miokardiale etj. Grumbullimi i glikogjenit ne qelizat e epitelit te tubujve veshkor, eshte i lidhur me mekanizmin e hiperglicemise, qe e kapercen prapun renal te ripertthithjes tubulare. Kjo sasi anormale e glukozes, pasi filtrohet nga glomeruli, magazinohet ne qelizat tubula-



re në formë glikogeni, në trajta vakuolash të shumta që mbushin citoplazmen. Depot e glikogjenit, në mikroskop fotonik, kanë pamje granulash në trajtë rozete.

Mekanizmi i mbingarkesa me glikogen i qelizave të melçisë, është i njëjti me ato të veshkave dhe të qelizave miokardiale etj, por me një dallim, se glikogeni në hepatocite depozitohet edhe në brendësi të berthamës, e cila fryhet, behet me e qarte dhe krijon pamjen e xhamit të zmeriluar, ndërsa në qelizat e të gjitha organeve të tjera depozitohet vetëm intracitoplazmike. Mbingarkesa me glikogen nuk e demton funksionin qelizor dhe pas injektimit të insulines, ky hormoni e mobilizon glikogenin, duke e zbratur nga qelizat, të cilat e rimarrin funksionin.

**Glikogenozat.** Janë grup sindromesh të perkufizuara kolektivisht glikogenozat, pasi rrjedhin nga defekte genike në sintezën ose katabolizimin e glikogjenit.

Prishja e metabolizmit të glikogjenit, ndodh nga mungesa e një ose disa enzimave, që drejtojnë sintezën ose shpërberjen e glikogjenit, ose kur qeliza sintetizon formë anormale glikogeni, që nuk mund të metabolizohen dhe për pasoje grumbullohen intracitoplazmike. Grumbullimet anormale intraqelizore të glikogjenit, varen nga shpërndarja në inde të enzimave specifike. Depot e glikogjenit mund të lokalizohen në një, apo në disa organe, ose mund të jenë sistemike; të hereshme ose të voneshme; të paketa ose të bollëshme.

Shprehjet klinike ndryshojnë sipas tipit të glikogenozës, që shprehin veçori në mbingarkesën qelizore sipas tipit të enzimës munguese. Në bazë të këtyre kriterëve, glikogenozat grupohen si më poshtë:

*Tipi 1* (semundja von Gierke), glikogeni depozitohet në qelizat parenkimale të melçisë e të veshkave;

*Tipi 5* (Semundja Mc Ardle), depozitat e glikogjenit gjenden në qelizat e muskujve të skeletit;

*Tipi 6* (Semundja Hers), glikogeni mbingarkon qelizat parenkimale të melçisë;

*Tipi 2* (Semundja Pompe), *tipi 3* (Semundja Forbes) dhe *tipi 4* (Semundja Anderson), mbingarkesat qelizore me glikogen kanë karakter sistematik, ku krahas organeve të zakonshme, viktimat e çrregullimit enzimatik janë dhe truri, leukocitet, eritrocitet, fibroblastet.

Pavaresisht nga tipi i sëmundjes dhe mekanizmat që i shkaktojnë, glikogeni grumbullohet në citoplazmen e qelizave në formë vakuolash. Keto sëmundje, janë një shembull paradigmë, për të treguar se si mbingarkesa me glikogen e qelizës, shkakton dhe dëmtime të pakthyeshme.

### 2. 6. 3. Mbingarkesa e qelizës me yndyrna.

Yndyrnat në organizem ndodhen në tre forma themelore: a. yndyrna të struktura, b. yndyrna për përdorim energjistik, c. yndyrna rezerve (indi dhjamor).

Raportet dhe ekuilibri ndërmjet tre grupeve të yndyrnave, realizohen nga marrja e yndyrnave me ushqime, përdorimit nga organizmi dhe nga sinteza e tyre indore. Format biokimike të lipideve janë: 1. trigliceridet, 2. kolesteroli dhe esteret e tij, 3. fosfolipidet. Yndyrnat janë të patretshme në plazëm dhe kështu transportohen nepermjet gjakut, të fiksuara në një suport proteinik. Lidhja e yndyrnave me proteinat transportuese kryhet nga hepatocitet, të cilët pasi i sintetizojnë yndyrnat, i zbrazin në gjak në formën e triglicerideve të lidhura me molekula proteinike të posaçme, duke formuar lipoproteinat. Secili nga keto tipe yndyrnash, në rrethana të veçanta, mund të mbingarkojë qelizën parenkimale.

#### **Modifikimi dhjamor i qelizës.**

Shpreh shtimin e yndyrnave në citoplazmen e qelizave parenkimale. Në thelb të modifikimit dhjamor qëndrojnë mekanizma patogenetike të ndryshme, ndër të cilët dy janë konsideruar të përgjithshme:



- *Shfaqja intraqelizore e vakuolave yndyrore* si të vogla dhe të mëdha, që ndodh nga rritja absolute e përmbajtjes së yndyrave në qelize. Konsatimi i vakuolave yndyrore në citoplazmën qelizore, është tregues morfologjik, që tregon se diçka nuk funksionon, pasi yndyrat strukturale nuk shihen në mikroskop fotonik.

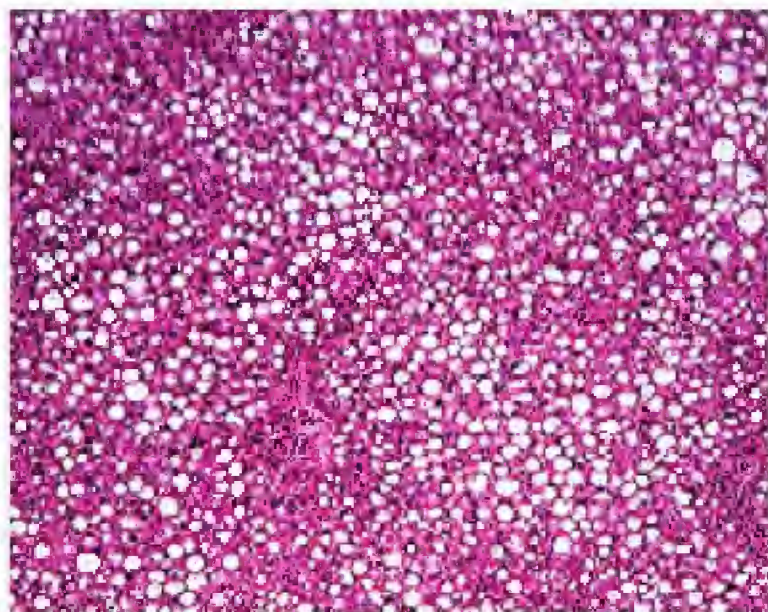


Fig. 2. 30. Vakuolizimi i qelizave hepatike .

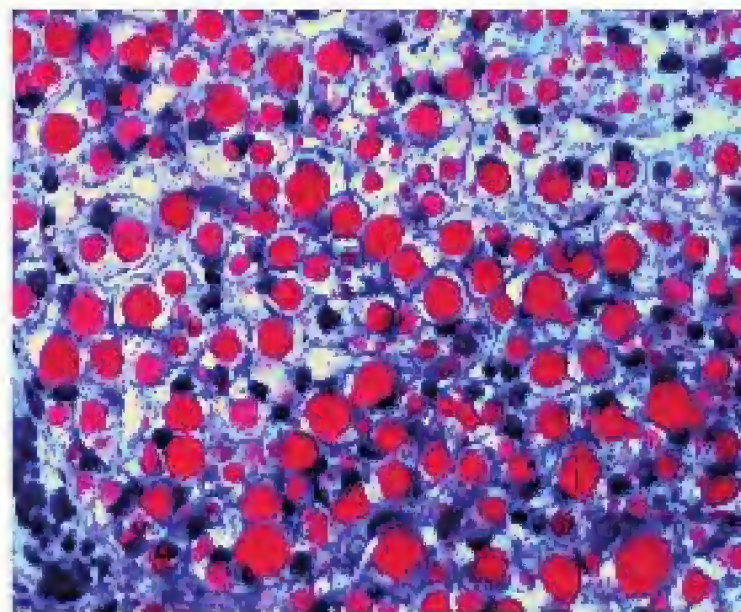


Fig. 2. 31. Ngjyrimi me Oil Red (Vaji i kuq)

- *Shtimi sasior i yndyrave në qelize*, reflekton kryesisht prishjen e ekuilibrit ndërmjet sintezës, shfrytëzimit dhe mobilizimit të yndyrave. Kur qeliza demtohet, behet e pa aftë të metabolizojë, ose të transportojë dhe sasi normale yndyrash, për çka prurjet e vazhdueshme të yndyrave në qelize, ndikojnë që të grumbullohen në mënyrë progresive në citoplazmë.

Mbingarkesa dhjamore e qelizës, në vetvete është dëmtimi i rikthyeshëm, por në raste të veçanta patologjike, mund të jetë shenjë paralajmëruese e dëmtimeve të pakthyeshme dhe e vdekjes qelizore. Ky dëmtim shihet shpesh në sëmundjet e mëlçisë, por mund të interesojë dhe organe të tjera si zemrën, veshkat, muskujt e skeletit. Pasojat e dhjamosjes të qelizës varen nga mekanizmi që i ka shkaktuar dhe nga sasia e yndyrave të grumbulluara. Kur mbingarkesa yndyrore është në sasi të vogla, zakonisht nuk prishet funksioni qelizor dhe dëmtimet eventuale janë të rikthyeshme. Kur mbingarkesa është në sasi të mëdha, mund të lekunden funksionet qelizore, por si dëmtime në vetvete janë të rikthyeshme, përjashtuesisht rastet kur shkaktari lëndon rëndë e në mënyrë të përpamueshme ultrastrukturat qelizore që përpunojnë yndyrat, si ndodh në helmimet me  $\text{CCl}_4$ . Mbingarkesa dhjamore e qelizave manifestohet me disa veçori sipas organeve që prek:

**Dhjamosja e mëlçisë.** Mëlçia është organi me rol qendror në metabolizmin e yndyrave. Në kushte normale mëlçia përpunon yndyrat me origjinë nga dieta, ose të mobilizuara nga rezervat dhjamore të trupit. Yndyrat e mobilizuara nga indit dhjamor transportohen në formën e acideve yndyrore të lira, ndërsa ato që merren me ushqimet, përlutihen e transportohen në mëlçi në formën e kilomikroneve (trigliceride, fosfolipide e proteina) dhe në formën e acideve yndyrore të lira, që rrjedhin nga shpërberja e triglicerideve. Acidet yndyrore të lira, pasi hidrolizohen nga lipazat indore, hyjnë në qelizat e mëlçisë, ku pjesa më e madhe esterifikohet në trigliceride, një pjesë transformohet në kolesterol dhe pjesa tjetër inkorporohet në fosfolipide, që oksidohen nga mitokondret në trupa ketonike.

Trigliceridet dalin nga hepatociti vetëm pasi janë bashkuar me apoproteinat në retikulën endoplazmike, ku formojnë lipoproteina me densitet shumë të ulët (VLDL), që janë komplekse të treteshme, që udhetojnë drejt indit dhjamor, ku i depoziton yndyrat si substanca rezerve, ndërsa pjesa tjetër drejtohet në organe ku konsumohen si material energjitik. Në indin dhjamor, VLDL hidrolizohet nga lipaza, ku çliron trigliceridet, që magazinohen në vakuola voluminoze, por të pa



mbeshjtjella me membrana, të cilat pasi shkrihen mes tyre, e pushtojnë teresisht qelizën dhjamore.

Mbingarkesa në trigliceride të qelizës së melçisë zhvillohet me disa mekanizma, që veprojnë në mënyrë të izoluar ose të kombinuara mes tyre. Nder mekanizmat kryesorë rendisim:

- *Furnizimi i tepruar me acide yndyrore të qelizave të melçisë.* Ndodh nga mobilizimi i acideve yndyrore prej depove natyrore gjatë periudhës së agjerimit, kur mbahet djeta ekstreme për t'u dobësuar, ose gjatë terapive me kortikosteroide. Acidet yndyrore të mobilizuara nga indet dhjamore shkojnë në melçi, ku transformohen në trigliceride, që i mbingarkojnë qelizat (fig 2. 30).

- *Pengesa e kthimit të acideve yndyrore në fosfolipide.* Shprehet me shtim të esterifikimit të acideve yndyrore në trigliceride. Kjo situatë është realizuar eksperimentalisht në kafshë të ushqyera me djeta të varfëra në kolinë dhe metioninë, që janë dy faktore, që ndërhyjnë në sintezën e fosfolipideve nga acidet yndyrore.

- *Pakesimi i oksidimit të acideve yndyrore nga qelizat e melçisë.* Normalisht, energjia e çliruar nga oksidimi i acideve yndyrore, përdoret për funksionimin e qelizës, por kur pakesohet oksidimi, qeliza nuk funksionon e kështu nuk i arrinë t' i zbraz trigliceridet, që grumbullohen në citoplazmë në trajtë vakuolash.

- *Rritja e esterifikimit të acideve yndyrore në trigliceride.* Zhvillohet nga shtimi i  $\alpha$ -glicerofosfatit, si ndodh në rastet e helmimit të melçisë me alkool, nga rrjedh dhe mbingarkesa dhjamore e qelizës në këtë sëmundje të rende.

- *Pakesimi i sintezës së apoproteinës.* Apoproteina është e domosdoshme për shndërrimin e triglicerideve në lipoproteina, është e vetmja formë me të cilën yndyrnat zbrazen nga qelizat e melçisë. Kur ulët sinteza e apoproteinës, trigliceridet mbeten të arrestuara nga qeliza, si ndodh gjatë helmimeve me  $\text{CCl}_4$ , me etioninë, me fosfor etj. Me sa duket, ky mekanizëm shkakton gjendjen e melçisë së dhjamosur dhe në subjekte me deficiet proteinike nga malnutricioni. Në njëjtë pasojë krijon prishja e lidhjes së apoproteinës me trigliceridet dhe çrregullimi i mekanizmit të nxjerrjes së lipoproteinave nga qelizat hepatike.

Kontrolli i metabolizmit, i transportit dhe i depozitimit të yndyrnave, mund të ndikohen nga rrethana të ndryshme patologjike, madje dhe nga një shkaktar i vetëm, që mund të ndërhyjë në shumë pika të metabolizmit të këtyre lendeve. Një ndër faktorët kryesorë përgjegjës të dhjamosjes së melçisë akuzohet alkooli, i cili është një hepatotoksine e rrezikshme, që arrinë të lendojë qelizat e melçisë nëpërmjet dëmtimit të funksioneve të mitokondrit, të mikrozomeve e të retikulit endoplazmik (veprimi i radikaleve të lira të prodhuara nga metabolizmi i etanolit). Me keto dëmtim, alkooli nxit mobilizimin e acideve yndyrore nga depot, pakeson shfrytëzimin e triglicerideve, ul oksidimin e acideve yndyrore dhe krijon bllok në sekretimin e lipoproteinave.

Në rastet kur mbingarkesa dhjamore e qelizave të melçisë është në progres, atëherë melçia rrit vëllimin (pesha mbi 3 kg), humb ngjyrën normale, duke marrë ngjyrë bezhe të ndritshme, zbutet e bëhet e lërnjeshme. Keto tipare morfologjike, përfaqësojnë pamjen e ashtuquajtur "distrofia e verdhë e melçisë".

Mikroskopikisht, mbingarkesa dhjamore e qelizave të melçisë shprehet me praninë e inkluzioneve të shumta yndyrore, të vogla intracitoplazmike, të mbeshjtjella me membranë të holla, ngushtesisht të ngjitura me retikulën endoplazmike, nga të cilat probabilitisht rrjedhin. Keto vakuola, rriten gradualisht, deri sa pushtojnë citoplazmën rreth bërthamës dhe më pas shtohen e shkrihen ndërmjet tyre duke formuar një masë të vetme yndyrore, që e shtyn dhe e shtyp bërthamën në periferi të citoplazmës. Nga keto ndryshime morfologjike, hepatociti ngjanë me qelizën mature të indit dhjamor, që në mikroskop fotomik (eozin-hematoksilinë)



ka pamje flucke boshe, pasi yndyrnat treten nga xyloli (Fig. 2. 30). Melçia e dhjamosur emertohet *steatoza hepatiche*. Kur qeliza çahet, yndyrnat shkrihen mes tyre e formojne nje mase te madhe, qe zbrazet ne mjedisin extraqelizor, madje nga permasat gjigande qe merr, quhet dhe “kisti” dhjamor i melçise.

Per te identifikuar permbajtjen e yndyrnave ne brendesi te qelizave, perdoren fiksues te posaçem, qe ruajne permbajtjen e yndyrnave ne qelize dhe ngjyrosen me teknika histokimike speciale si me Scharlat, Sudan II, Sudan III, Sudan IV, e Vaj i Kuq (Fig 2. 31). Keto reagenta treten ne yndyrna dhe kesisoj i japin atyre ngjyren: Scharlati te kuqe-portokall, acidi Osmik ngjyre te zeze.

Mbingarkesa dhjamore e qelizave te melçise, ka nje topografi te perzgjedhur me preference segmente te caktuara te trabekulit hepatic, qe jane ne varesi te mekanizmit metabolik qe i ka shkaktuar. Substancat toksike shkaktojne mbingarkese dhjamore te hepatociteve te pjeses qendrore te trabekulit; hypoksia demton hepatocitet e segmentit ndermjetes, ndersa ne semundjet malnutritive vuajne hepatocitet e pjeses periferike te trabekules, ku sinteza e proteinave dhe e fosfolideve eshte me aktive.

**Dhjamosja e qelizes se miokardit.** Mbingarkesa me yndyrna neutrale, prek dhe qelizat e muskulit te zemres, ku paraqitet me vakuola te shumta dhe te vogla, me prirje te shkrihen ndermjete tyre. Mbingarkesa dhjamore e miociteve, mund te shkaktohet ne dy rrethana:

- *Ne hypoksine e zgjatur te miokardit*, qe zhvillohet gjate anemive te renda e te zgjatura, ose nga bllokimi permanent i nje arterie koronare, qe çon ne iskemi te miokardit. Ne kushtet e mungeses se oksigjenit, qeliza e miokardit nuk arrin t'i shfrytetoje trigliceridet si material energjistik e per rrjedhoje, ato depoziton ne sarkoplazem ne formen e vakuolave te vogla.

Makroskopikisht, yndyrnat intraqelizore shihen ne trajte shiritash e vatrash te vogla ngjyre te verdhe ne bezhe, qe alternojne me zonat e miokardit normal me ngjyre te kuqe ne kafe, duke krijuar nje pamje karakteristike, te emertuar “cor tigroidea” (zemra si lekure tigre) (Fig. 2. 32). Kjo shembelltyre, shihet qarte ne periferi te infarketeve te zemres dhe me e spektakolare ne muskujt papillare te ventrikulit te majte.

Pamja “tigroide” e miokardit, shpreh lendimin e sistemit vaskular te miokardit. Zonat e ruajtura, ndodhen prane eneve te gjakut, furnizohen me gjak dhe i shmangin rreziqet e hypoksise, ndersa shiritat dhe vatrash te verdha, perfaqesojne qelizat miokardiale larg vazave e kesisoj, nuk ushqehen me gjak dhe oksigjen, per pasoje vuajne iskemine e mbingarkohen me yndyrna. Ne mikroskop elektronik, vakuolat yndyrore shihen ne brendesi te sarkoplazmes te miocitit (fig. 2. 33).

- *Ne hypoksine e thelle dhe ne disa forma miokarditi*. Ne keto gjendje te vecanta, modifikimi dhjamor i miokardit eshte uniform dhe difuz, per rrjedhoje, zemra eshte e zbutur dhe teresisht me ngjyre te verdhe ne bezhe.

Mbingarkesa dhjamore difuze e miokardit, eshte tipike ne miokarditin difterik, ku ekzotoksinat bacilare e çrregullojne metabolizmin e karnitines, qe eshte kofaktor i oksidimit te acideve yndyrore me varg te gjate. Prishja e metabolizmit te karnitines, nderpret oksidimin e acideve yndyrore dhe shkakton mbingarkese difuze me trigliceride te qelizave te miokardit.

Mikroskopikisht, depot yndyrore ne qelizat e miokardit shihen ne trajte vakuolash te vogla, te shumta, intracitoplazmike, me shembelltyre sugjестive kur perpunohen me teknikat speciale histokimike (Scharlat, Sudan I etj).

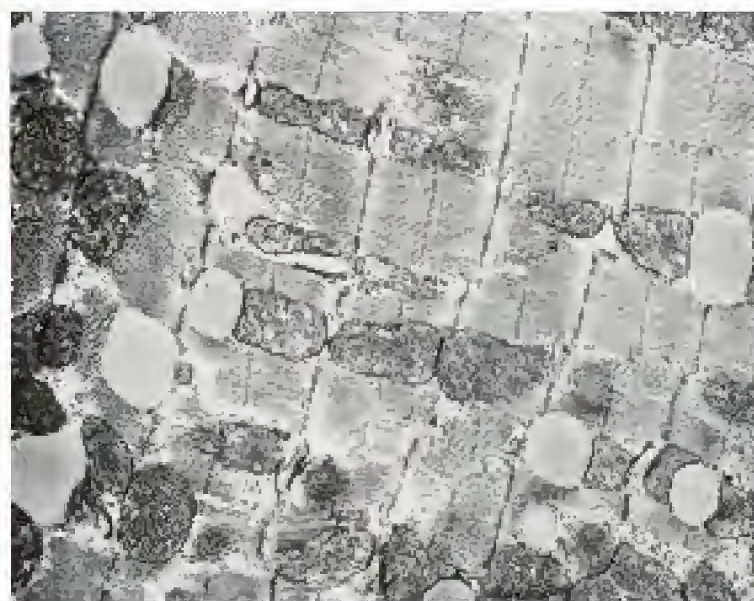
**Forma te tjera me mbingarkese yndyrore te qelizave.** Ne rrethana te vecanta patologjike, mbingarkesa me yndyrna e qelizave, intereson qelizat e intersticit, ku formon demtime komplekse te lokalizuara, me topografi te qarte, te quajtura



*lipogranuloma*. Në foraminin e ektij dëmtimi të mirfilltë, ndërhyjnë makrofaget, të cilët grumbullojnë fraksionet yndyrore, që ndodhen rreth vatrave të nekrozës indore. Në këto procese aktivizohen dhe histiocitet e indit bashkelidhes intersticial, që mbingarkohen me mbeturina yndyrnash, të cilat depozitohen në trajtë mikrovakuolash të shumta, duke i dhënë citoplazmës së tyre pamje shkume dhe emertimin funksional qelizës - lipofag.



Fig. 2. 32. Pamja e zemrës si lekure tigr.

Fig. 2. 33. Vakuolat yndyrore në sarkoplazmë.  
(Mikroskopia elektronike)

Prania e yndyrnave nxit një reaksion kompleks, që shoqërohet me ardhjen dhe të qelizave të tjera të indit intersticial, që shtohen e perzihen ndërmjet tyre në këto mjedis, duke formuar granuloma, që mbyll në brendësi lipofaget e shumta, për çka ka diktuar emertimin lipogranuloma (Fig. 2. 34). Në këtë dëmtim marrin pjesë dhe qeliza gjigande me shumë berthana (qeliza Touton), që kanë citoplazmë me pamje shkume nga prania e vakuolave yndyrore.

- *Infiltrimi dhjamor i stromës*. Është grumbullim i yndyrnave në intersticiumin e organeve me një mekanizëm e forme krejt të ndryshme nga mbingarkesa e qelizave parenkimale. Shpesh ndeshet në zëmër e në pankreas, ku qelizat dhjamore mature grumbullohen në mënyrë të pazakonshme në stromën e këtyre organeve.

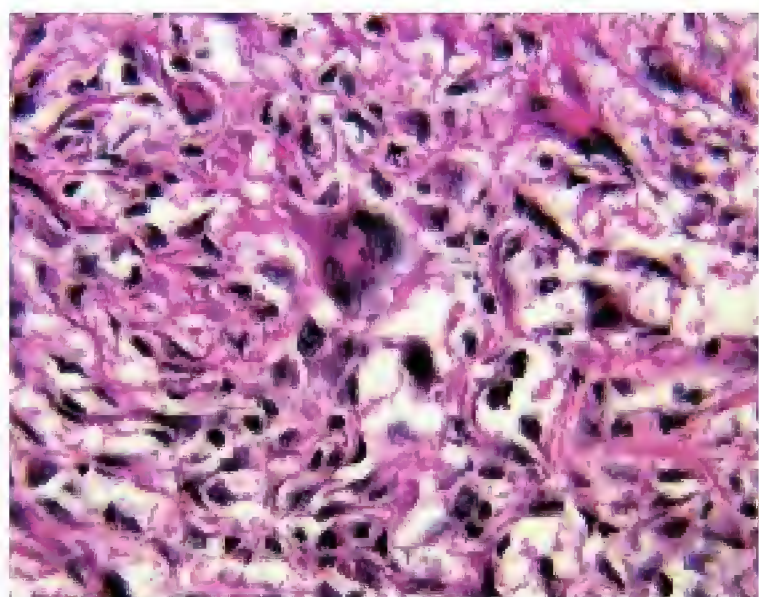


Fig. 2. 34. Xantogranuloma juvenile e lekures

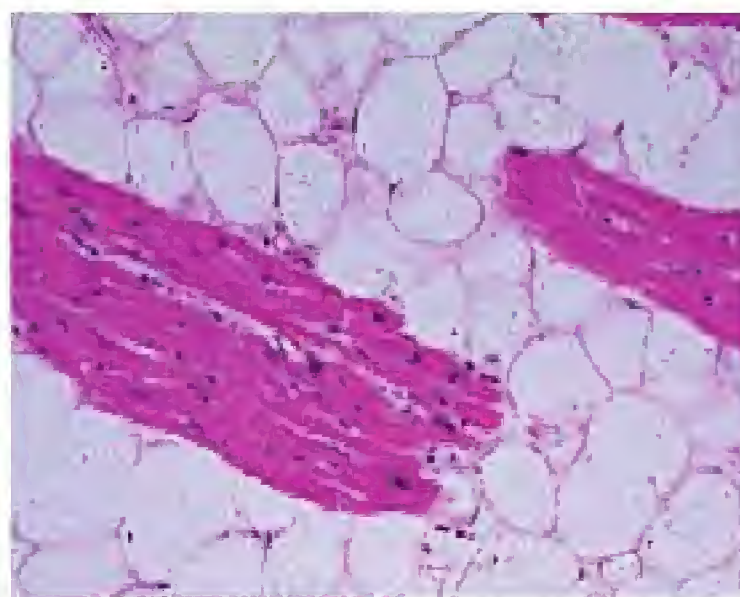


Fig. 2. 35. Infiltrimi dhjamor i miokardit.

Në zëmër, preket me shpesh stroma intersteciale e ventrikulit të djathtë. Shtimi i indit dhjamor së pari ndodh nën perikard e më pas në thellesi, ndërmjet tufave muskulare të parit ventrikular (Fig. 2. 35), madje arrijnë endokardin, ku projektohen në formën e njollave të vogla ngjyrë të verdhe. Qelizat dhjamore e infiltrojnë stromën, por nuk i dëmtojnë direkt qelizat miokardiale. Në pankreas, kolonite masive të qelizave dhjamore pushtojnë dhe zgjerojnë septet konjuktivale interlobulare dhe gjatë rritjes, rrethojnë e shtypin indin gjendëror, që kur shihen



ne mikroskop, te krijon pershtypjen sikur eshte i zhdukur. Keto dy demtime morfologjike jane quajtur lipomatoza intersticiale, te cilat jo rralle, i demtojne funksionet e pankreasit, madje nga demtimet e ishujve endokri-ne, ne keta subjekte shfaqet diabeti i sheqerit.

#### **Mbingarkesat e qelizës me kolesterol.**

Kolesterolit dhe esteret e tij, jane te pranishem si elemente strukturale ne te gjitha qelizat e organizmit te njeriut, ku marrin pjese ne sintezen dhe ndertimin e membranave qelizore, ku shoqeruar me lipide te tjera, por normalisht nuk grumbullohet brenda qelizave. Sinteza e kolesterolit realizohet kryesisht ne qelizat e melçise, qe e derdhen ne gjak, ku eshte i pranishem si i vetmi sterol. Pjesa tjeter e kolesterolit, eliminohet me vijat bilare (ne formen e acideve biliare). Ne koren e suprareneneve, ne vezoret dhe ne testikujt, kolesterolit eshte pararendesi themelor i sintezes se hormoneve steroide.

Mbingarkesa qelizore me kolesterol verifikohet ne nje grup semundjesh, te cilat kane si tipar te perbashket grumbullimin e tij ne makrofaget. Mekanizmat qe nderhyjne ne depozitim e kolesterolit, ndryshojne nga ato te triglicerideve. Nje nder semundjet me tipike, te lidhura me kolesterolin eshte aterioskleroza.

**Aterioskleroza.** Eshte demtimi baze i aterieve, semundja me e perhapur e me problematike dhe njekohesisht nje nga format me te rendesishme te mbingarkesës qelizore me kolesterol. Ne aterioskleroze, qelizat muskulare te lemuara dhe makrofaget e intimes se aortes, te arterieve te medha e te mesme, kane citoplazmen te mbushur me kolesterol. Prania e ketyre qelizave dhe depozitimet e kolesterolit ne trajte kristali ne stromen intinale, nxisin reaksione inflamatore proliferative te indit bashkelidhes te intimes, qe kufizon e mbyll ne brendesi depozitat e kolesterolit dhe kesisoj ne teresine e tyre prodhojne ateromen (Fig. 2. 36).

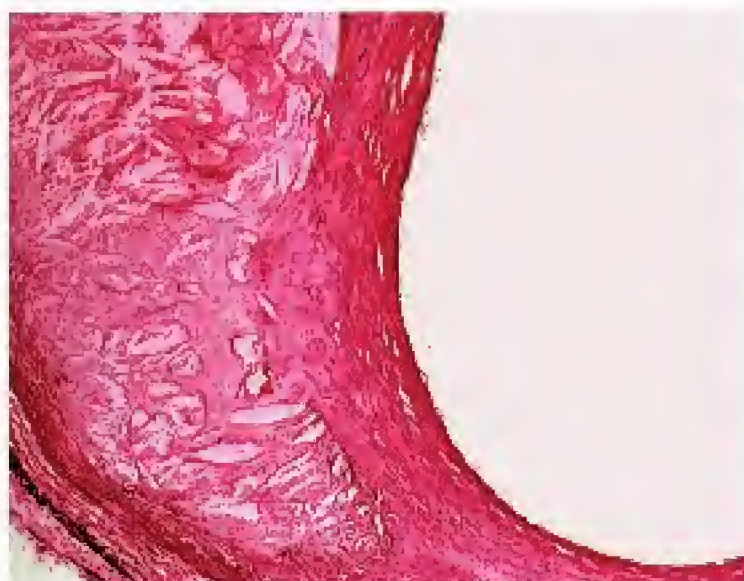


Fig. 2. 36. Aterioskleroza e arteries koronare. Ne intima shihen kristale kolesterolit.

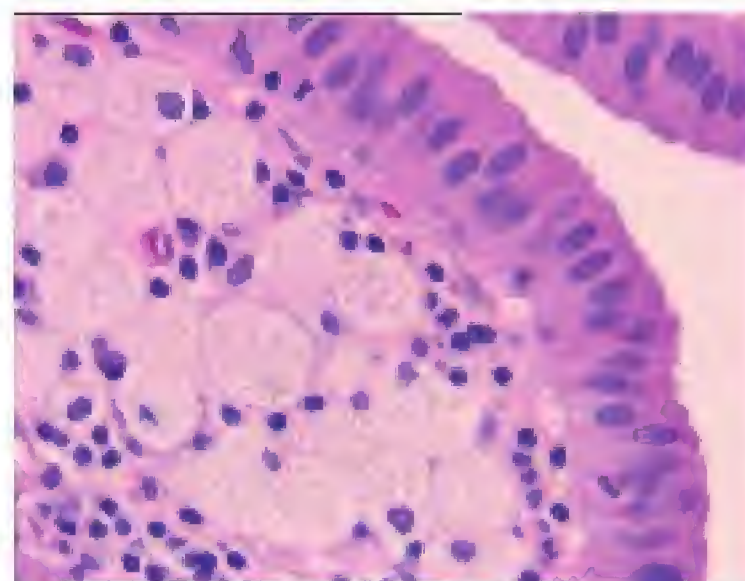


Fig. 2. 37. Lipofage te mbushur me kolesterol. (fshikza e temthit).

Mikroskopikisht, ne seksionet te ngjyrosura me eozine-hematoksiline, depot e kolesterolit nuk shihen pasi treten nga reagentet, çka orienton se evidencimi i tij kerkon teknika ngjyruese speciale. Ne prerjet indore me ngrirje dhe pas ngjyrimave speciale, kolesterolit pranon ngjyruesit per yndyrmat neutrale, por diferencohet nga trigliceridet prej birifrangjences ne mikroskop me drite te polarizuar, ku depozitat semikristaline paraqiten ne formen e "*kryqeve te Maltes*". Depozitat e kolesterolit, me tekniken e Schultz marrin ngjyre te gjelber te erret. Ne mikroskop elektronik, kolesterolit ka pamje inkluzionesh prizmatike, ose paraqitet me strukture lamelare parakristaline te sferokristalit.

Qelizat muskulare te lemuara dhe makrofaget e intimes, te mbingarkuara me kolesterol, kur çahen e çlirojnë permbajtjen, qe permbyt lenden fundamentale te intimes se aortes dhe arterieve. Kolesterolit dhe esteret e tij, kur ndodhen ne nje-



dis ekstraqelizor, kristalizohen në trajte gjilperash, duke nxitur një reaksion proliferues të indit bashkelidhës të intimes vaskulare. Kur është i pranishëm kolesterol i tretshëm, atëherë ai fagocitohet e më pas eliminohet, ndërsa kristalet e kolesterolit mbeten të depozituara thellë në intimen e vazave të gjakut. Ky tip reaksioni, varet dhe nga tipi i qelizës që gëlltit kolesterolin. Histiocitet janë qelizat më të rëndësishme në këtë aktivitet, të cilat pasi e kapin kolesterolin, bëhen hipertrofike e më pas citoplazëm shkundur, ndërsa fibroblastet provokojnë fibroze të çrregullta, që rritet dhe redukton, madje e mbyllë lumenin e arteries.

**Kolesteroloza.** Është dëmtim i veçantë i mbingarkesës me kolesterol i qelizave të epitelit të kolecistës, i shprehet makroskopikisht si një formacion multigranularë ngjyrë të verdhë në gri, që e kanë emërtuar "kolecista si luleshtrydhe".

Histologjikisht, prezantojnë shembelltyrën e një agregati qelizash epiteliale dhe histiocitare (lipofaget), që marrin formë të rrumbullakta ose poligonale, me citoplazëm të mbingarkuar me lipide, që krijojnë pamje shkundur në trajtë të një rrjete të hollë. Kur depot bëhen masive, qelizat mund të peshojnë nekroze dhe të çlirojnë përmbajtjen në trajtë kristalësh të kolesterolit në mjedisin jashtëqelizor, madje thellë në formimin e gureve kolesterolinik dhe të perziere, në brendësi të fshikës biliare. Në disa raste, në stromën e kolecistës shihen dhe grumbuj masive lipofagesh, me citoplazmën të mbushur me kolesterol (Fig. 2. 37).

Në disa alteracione genike dhe gjendje patologjike të fituara, dëmtohen si vija endogene dhe vija egzogene e metabolizmit të kolesterolit, çka predisponon shfaqjen e një grupi dëmtimesh në lëkurë dhe në tendinë, të quajtura *ksantomë*. Një ndër format më të shpeshta të këtij tipi dëmtimi në lëkurë, është mbingarkesa me kolesterol dhe me estere të kolesterolit e qelizave makrofagale të subepidermes të lëkurës së fytyrës dhe të qepallave, duke u shprehur me formim njollash të verdha të ngritura mbi riliev, të quajtura *xanthelasma*.

Mikroskopikisht, xantelasma ka pamje të dominuar nga makrofaget (histiocitet) e indit bashkelidhës subepidermal, që janë të zmadhuar nga përmbajtja e bollshme me material shkumoz transparent. Ky grumbullim konfuz i qelizave të mbingarkuara me kolesterol dhe shtimi i elementeve qelizor të indit bashkelidhës, krijojnë masa nodulare ksantomatoze në lëkurë.

#### **Mbingarkesa qelizore me lipide komplekse.**

Një grup sëmundjesh metabolike me natyrë genike, relativisht të rralla, karakterizohen me defekte të enzimave lizozomiale dhe për rrjedhojë, mbingarkojnë qelizat me materiale anormale, që normalisht duhej të metabolizoheshin. Keto lëndë depozitohen në shumicën e qelizave të trupit, por kryesisht në qelizat e sistemit retikuloendotelial. Keto sëmundje, kanë si dëmtim të përbashkët mbingarkesën qelizore me metabolite anormale, që janë lipide komplekse, që pasi kanë qarkulluar në gjak, fagocitohen nga qelizat retikuloendoteliale. Modifikimi difuz i qelizave retikuloendoteliale, krijon zmadhim të shpenetkës (splenomegalia) dhe të mëlçisë (hepatomegalia).

Mbingarkesa me keto metabolite anormale ndeshet në qelizat e miokardit, në qelizat e epitelit të tubujve renal, në qelizat ganglionare të trurit, të retinës etj. Natyra e materialeve të grumbulluara në qeliza, nuk mund të verifikohet vetëm me ekzaminimet morfologjike, pasi identifikimi i tyre, kërkon analizë speciale biokimike dhe enzimologjike të indit. Mbingarkesa qelizore me lipide komplekse është dëmtim progresiv dhe një ndër shkaqet e vdekjes qelizore. Sëmundjet me tipike me mbingarkesë qelizore nga lipidet komplekse janë:

**Sëmundja Tay-Sachs.** Është prototipi i sëmundjeve të quajtura ganglioziidoza, ku defekti enzimatik shprehet si mungesë selektive e enzimes heksosaminidaza A, për çka nuk realizohet degradimi i gangliozidit GM<sub>2</sub>, i cili shtohet dhe mbetet



brenda ne citoplazmen e qelizave (Fig. 2. 38). Qelizat e mbushura me gangliozyd zinadhoen nga permbajtja e vakuolave te shumta citoplazmike, qe perfaqesojne lizozome te zgjeruar e te mbushura me gangliozyde. Ne ngjyrimet me Sudan i zi, Vaj i kuq etj, yndyrnat komplekse rezultojne pozitive. Studimet ne mikroskop elektronik kane vene ne dukje dhe disa inkluzione te tjera citoplazmike, nder te cilet me tipiket jane formacionet membranore, qe gershetohen ne trajte spirale brenda lizozomeve (Fig. 2. 39).

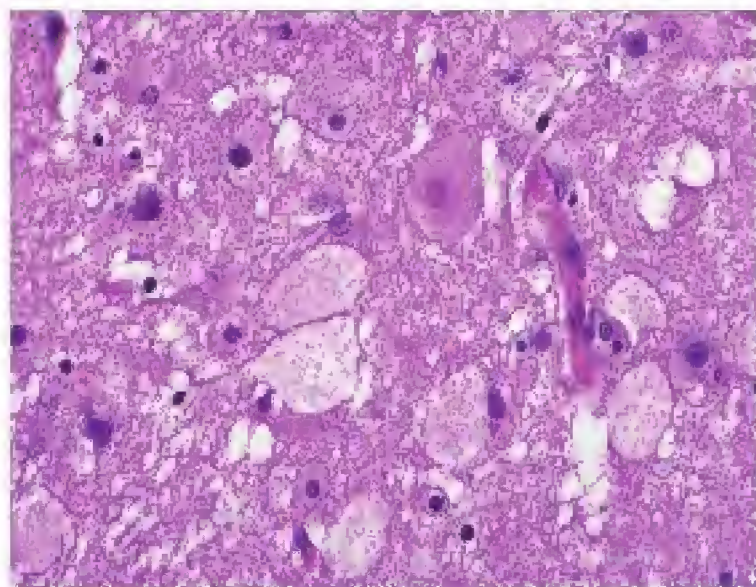


Fig. 2. 38. Qeliza nervore me citoplazem te mbushur me gangliozyd GM2.

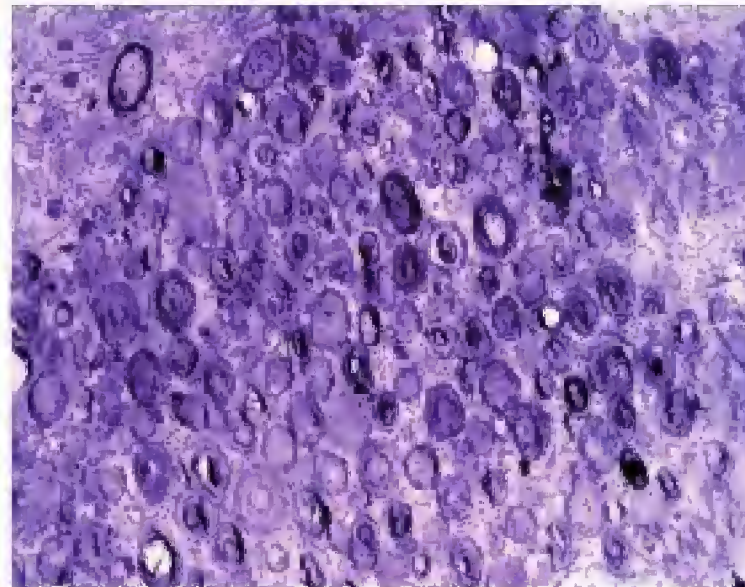


Fig. 2. 39. Formacione membranore ne semundjen e Tay-Sachs.

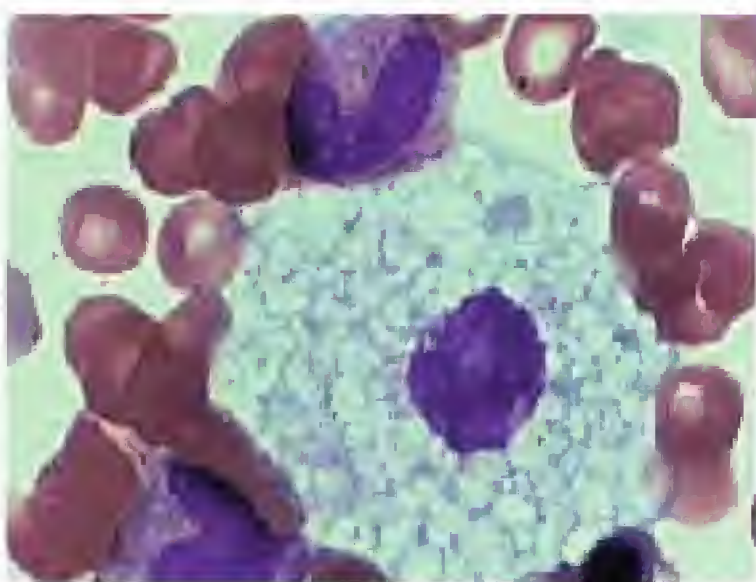


Fig. 2. 40. Qeliza me citoplazem shkumoze e mbingarkuar me sfingomieline.

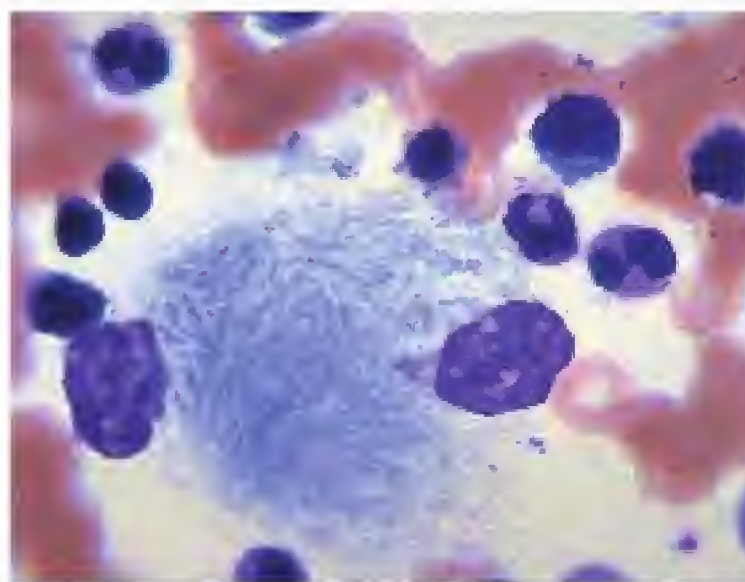


Fig. 2. 41. Qeliza e Gaucher (citoplazma e mbushur me struktura fibrilare).

**Semundja Niemann-Pick.** Sfingomielinaza, eshte enzima qe katabolizon sfingomielinen, por kur kjo enzime mungon, çon ne grumbullim progresiv te sfingomielines dhe te kolesterolit ne qelizat retikuloendoteliale ne disa organeve, si ne shperetke, ne melçi, ne limfonode, ne palcen e kockave, ne tonsilla, ne traktin intestinal, ne mushkeri e ne qelizat parenkimatoze. Sfingomielina grumbullohet ne lizozome dytesore e per rrjedhoje citoplazma qelizore mbytet nga vakuola te shumta te vogla, me permasa pothuaj uniforme, me pamje shkume (Fig 2. 40). Mikroskopia elektronike ka konfirmuar se, keto vakuola jane lizozome dytesore te mbushura me sfingomieline, qe shpesh perm-bajne dhe trupa membranoze te ngjashme me figurat mielinike.

**Semundja Gaucher.** Shkaktohet nga mungesa e enzimes glukocerebrozidaza, çka çon ne mbingarkesen me glukocerebrozyde, kryesisht te qelizave te sistemit retikuloendotelial, nganjehere dhe qelizat neuronale. Shtimi ne citoplazem i glukocerebrozydeve e zinadhon qelizen, e cila zakonisht ka forme te rumbullaket, por edhe poliedrike, me nukleus te spostuar ne periferi. Glukocerebrozidet nuk formojne vakuola, por depozitohen ne citoplazem ne forme strukturash fibrilare,



dense e të çrregullta, ku krijojnë një shembëllyre tipike në mikroskopinë foto-nike, e krahasuar me pamjen e letres së zhubravitur (Fig. 2. 41).

Qelizat e Gaucher shihen në intersticiumin e shperetkës, të melçisë, të palcës së kockave, në limfonodet, në tonsilla, në timus, në pllakat e Payer të zorrës së hollë e në septet interalveolare të mushkerive. Studimet në mikroskop elektronik provojnë se depozitat citoplazmike, janë struktura fibrilare me origjinë nga lizozomet e zberthyer dhe të stergjatur, që i mbledhin yndyrnat komplekse në trajtën e membranave të stivosura dendur njëra pranë tjetres.

#### 2. 6. 4. Mbingarkesa e qelizave me pigmente.

Pigmentet, në kuptimin më të ngushtë, janë substanca proteinike me ngjyra, disa prej tyre, janë prodhime normale të qelizave (melanina), ndërsa të tjerat janë substanca anormale, që depozitohen intraqelizore vetëm në rrethana të posaçme. Disa pigmente janë të tolerueshëm e nuk e dëmtojnë qelizën, por ka dhe të tjera, që e lendojnë qelizën, madje krijojnë dëmtime të pakthyeshme.

Pigmentet ndryshojnë sipas origjinës, përberjes kimike, sinjifikatit biologjik dhe aftësisë për të shkaktuar dëmtime të qelizës. Pigmentet janë: a. të brendshëm, sintetizohen nga vetë organizmi; b. të jashtëm (lende të huaja).

##### Mbingarkesa e qelizës me pigmente endogene.

Pigmente endogene, që depozitohen në qelizat parenkimale dhe intersticiale janë: a. melanina, prodhim i sintezës normale të qelizave të lekures; b. lipofuscina, pigmenti i prodhuar në rrethanat e konsumimit të qelizës; c. pigmentet nga shkatërrimi i hemoglobines. Mbingarkesa e qelizave me pigmente zhvillohet në rrethana të veçanta të vuajtjes së saj dhe me ndërhyrje mekanizmash patogentike të ndryshëm, që shprehin dhe tiparet e dëmtimeve të mrefillta qelizore.

**Lipofuscina.** Është pigment lipoproteinik i pa tretshëm, acidorezistent, i njohur me sinonimet lipokromi, ceroidi, pigmenti i “konsumimit”, i shpenzimit, i harxhimit, i lodhjes, i ndryshimeve regresive ose i plakjes qelizore. Lipofuscina, ndonëse është pigment i pazakontë për qelizën normale, kur gjendet i pranishëm vlerësohet si një “sinjal alarmi” për dëmtimin e qelizës nga radikalet e lira, që siç dihet shkaktojnë peroksidimin e yndyrnave.

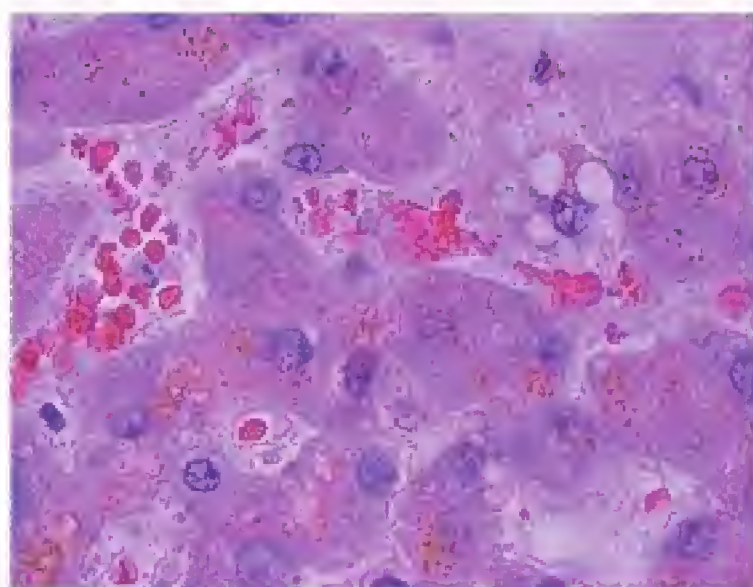


Fig. 2. 42. Depot e lipofuscines në hepatocite.

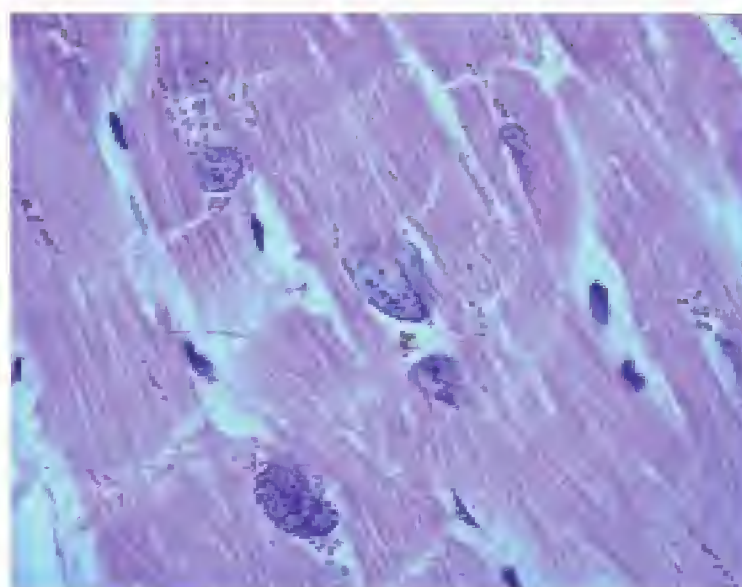


Fig. 2. 43. Depozita lipofuscine në miokard.

Në ngjyrimin me eozine-hematoksiline, lipofuscina shihet e depozituar në citoplazmën rreth berthamës, me shembëllyre granulare të imët dhe të çrregullt, me ngjyrë të verdhe-kafe (e artë), autofluoreshente (Fig. 2. 42). Në ngjyrimet me Sudan i Zi dhe sidomos me metoden e Shmorl (cianuri ferrik), shpreh pozitivitet të dukshëm, çka orienton për përmbajtje të konsiderueshme në materiale lipidike. Lipofuscina shihet kryesisht në qelizat, që manifestojnë ndryshime regresive e të



ngadalshme. Mbingarkesa qelizore me lipofuscine eshte abundante, veçana-risht ne hepatocyte dhe ne qelizat e miokardit ne pacienta me semundje kronike, (Fig. 2. 43), ne qelizat e muskulatures se lemuar te paretit te zorreve gjate sindromeve te malabsorbimit, ne qelizat nervore pas insulteve cerebrale, ne gjendje kaheksie nga tumoret dhe ne veçanti ne personat e moshuar, ku krijojne mbi-ngarkesa qelizore difuze. Prania e shtuar citoplazmike e ketij pigmenti, zakonisht shoqerohet me zvogelimin e permasave te qelizave, qe shprehen me atrofi te organit respektiv, çka perfaqesojne te ashtuquajturen *atrofia bruna e orgaanit*.

**Melanina.** Eshte pigment proteinik, ose me sakte nje grup pigmentesh me ngjyre, qe shkojne nga nuanca e verdhe ne kafe te zeze, te prodhuara nga qelizat normale te shtreses bazale te epidermes, por qe prodhohen dhe nga qelizat patologjike te disa tumoreve. Prania normale e ketij pigmenti i jep ngjyren lekures, flokeve, irisit, retines se syrit, substances nigra te trurit, leptomeningeve, etj.

Biosinteza e ketij pigmenti realizohet nga melanocitet, qe permbajne organelat e specializuara per prodhimin e tij, te cilat quhen melanozome. Ne keto organela tirozinaza e oksidon hormonin tirozine ne DOPA (dihidroksifenilalanina) duke e polimerizuar ne melanine. Melanocitet jane nen kontrollin e nje hormoni stimulues, i prodhuar ne lobin e perparem te hypofizes dhe te hormonit antagonist, melatonina, qe prodhohet nga gjenderra pineale. ACTH dhe progesteroni rrisin prodhimin e melanines, ndersa adrenalina ka veprim te kundert.

Mbingarkesa qelizore me melanine, quhet pigmentacioni melanik dhe nxitet nga faktore te jashtem, si p.sh gjate ekspozimit te lekures ne diell, por nxitet edhe nga faktore te brendshem hormonale, ne rrethana patologjike, si gjate insuficiences se kores suprarenales (S. Adison), ne hemokromatoze, ne sindromet e malabsorbimit dhe ne disa tumore te veçante te lekures (melanoma).

Prania e melanines ne citoplazmen qelizore nuk e demton funksionin. Melanina identifikohet ne inde me ndihmen e metodes argjentike te Masson-Fontana. Reaksioni DOPA per tirozinazen, duhet te rezultoj pozitiv ne qelizat, qe e sintetizojne pigmentin e melanines.

**Pigmentet hemoglobinik.** E marrin origjinen kryesisht nga hemoglobina eritrocitare (95 %), ndersa 1 - 5 % e tyre prodhohen nga shperberja e mioglobines dhe e enzimeve respiratore te qelizave si nga citokromi, peroksidaza, katalaza. Hemoglobina ndertohet nga 4 molekula hemi, seicila e perbere nga nje unaze protoporfirine dhe nje atom hekuri bivalent nga nje anë dhe me kater vargje globuline nga ana tjeter. Nga shperberja e hemoglobines, rrjedhin nje seri pigmentesh si *hemosiderina* qe permban hekur, *bilirubina* qe rrjedh nga ndarja e protoporfirines, vete *porfirina* dhe *hematina*, qe ka mbetur ende nje substance me kompozicion te paqarte. Prania e pigmenteve hemoglobinike varet si nga shperberja endogene e eritrociteve, e mioglobines, e enzimeve respiratore ashtu dhe nga metabolizmi i hekurit. Sasia e pergjithshem e hekurit ne organizem eshte 5 g, nga e cila rreth 70 % hyne ne perberje te hemoglobines, 10 % ne perberje te mioglobulines e te enzimeve respiratore te qelizes, ndersa 20 % eshte hekuri rezerve, i magazinuar ne sistemin retikuolendotelial.

Homeostaza e hekurit ne organizem realizohet nepermjet kontrollit te perthithjes intestinale dhe jo nga jashteqitja e tij siç ndodh me elementet e tjere. Perthithja e hekurit kryhet ne mukozen duodenale nen kontroll genik dhe me mekanizmin e "bllokut mukozal", qe parandalon mbingarkesen, por shuang dhe humbjet e tepruara. Organizmi e kursen hekurin e kesisoj ekuilibron raportet ndermjet marrjes me djete (15 mgr/dite), me humbjet ditore (burri 1 mg, fenra 1, 5 mg ne dite, perfshi dhe eliminimin me menstruacionet). Ky ekuilibër metabolik i zgjidh



nevojat e organizmit për sintezën e lëndëve të nevojshme me përmbajtje hekur dhe garanton pjesën rezervë në organizëm në formë ferritine ose hemosiderine.

*Ferritina*, përfaqëson kompleksin funksional hekur-proteine (apoferritina), e pranishme normalisht në citoplazmën e makrofageve të palcës kockore, të shpënetkës, të melçisë dhe të qelizave të epitelit mbulues të zorrës. Kur ka tepër hekur lokal ose sistematik, ferritina formon një perzierje granulash hemosiderine, që depozitohen në citoplazmën qelizore, e cila duket në mikroskop në trajtë granulash ngjyre ndryshku (ngjyrim eozine-hematoksilina). Agregimi i një numeri të madh molekulash ferritine brenda lizozomeve, formon pigmentin hemosiderin. Midis hekurit të përthithur nga mukozat duodenale, hekurit depo dhe atij funksional, ekzistojnë lidhje të ndërmjetësuar nga transferina, një  $\beta$ -globuline plazmatike e specializuar në transportin e hekurit nga vendi i përthithjes, deri në qelizat makrofagale, ku përdoret për sintezën e hemoglobines.

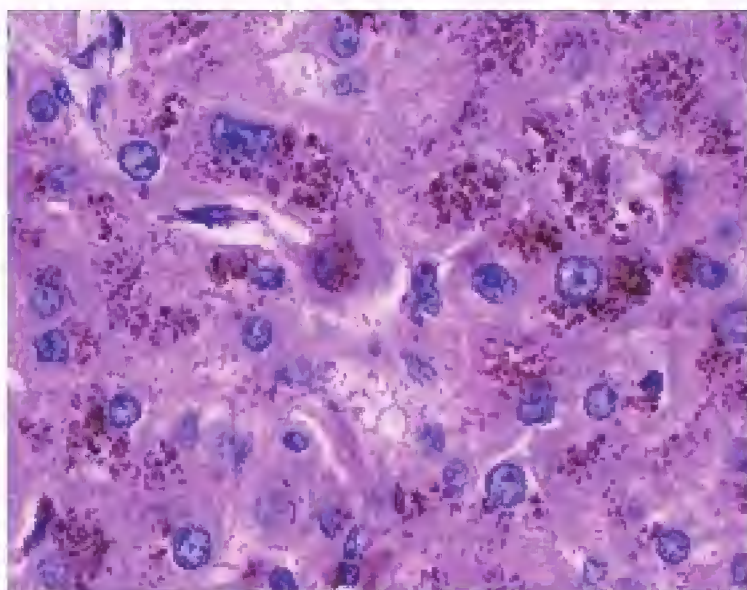


Fig. 2. 44. Depozitimet e hemosiderines në hepatocitet.

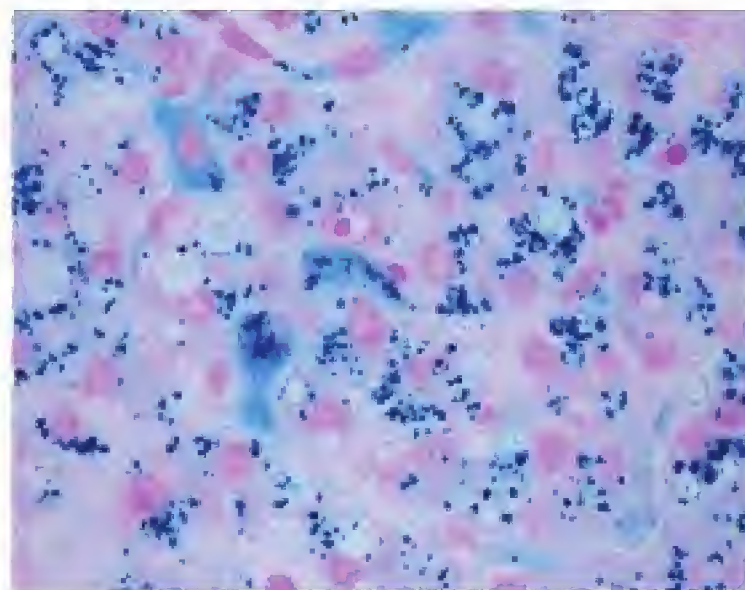


Fig. 2. 45. Ngjyrimi me tekniken e Perls i depozitimeve hemosiderinike.

*Hemosiderina*. Është pigment me strukturë granulare ose kristalline, me ngjyre ndryshku (e verdhe në kafe), me forme të çrregullt, me cilësi birifrangjente. Struktura biokimike e hemosiderines përfaqësohet me agregim masiv të molekulave të ferritines në lizozomet qelizore. Kur në organizëm ndodh shtimi lokal i hekurit ose shtimi sistematik, si ndodh gjatë hemolizës së eritrociteve, ose nga përthithja e shtuar, kur prishet blloku mukozal, ferritina e lidh këto sasi hekur dhe grumbujt molekular nga ky reaksion formojnë hemosiderinën, e cila depozitohet në citoplazmën qelizore, në trajtë granulash ngjyre kafe (Fig. 2.44).

Në kushte normale hemosiderina ndodhet në sasi të vogla në makrofaget e palcës së kockave, të shpënetkës, në qelizat e Kupfer në melçinë, ku dihet se të gjitha këto qeliza aktivisht përfshihen në shpërberjen e eritrociteve. Në disa gjendje patologjike, mbingarkesat me hekur, shprehen me depozitim të tij në indet në formën e hemosiderines, që është karakteristike në dy procese patologjike:

1. *hemosideroza*, është depozitim intraqelizor i hemosiderines, që nuk e demton qelizën;
2. *hemokromatoza*, është një sëmundje, ku depot e hemosiderines (hekuri) i demtojnë qelizat parenkimale dhe shkaktojnë fibroze intersticiale, me pasoja të rënda funksionale për organin.

Depot intraqelizor të hemosiderines ( $\text{Fe}^{+++}$  në micelat e ferritines), krahas vetive biokimike e fizike, që i bëjnë të dukshme në ngjyrimet rutine, individualizohen dhe me teknika speciale ngjyrimi me Blu të Prusisë dhe me reaksionin e Perls (Fig. 2. 45), me të cilat marrin ngjyre blu. Këto reaksione, shërbejnë për të diferencuar hemosiderinën nga lipofuscina dhe nga melanina, të njohura si dy pigmente, që nuk përmbajnë hekur.



*Hematina.* Eshte pigment me permbajtje hekuri, derivat i hemoglobines, qe konstatohet vetem pas krizave te hemolizave masive gjate reaksioneve ne transfuzionet me papajtushmeri te grupeve te gjaku, ose ne semundje infektive si ne malarje, ku ndodh hemolize masive e eritrociteve. Gjate dhe pas hemolizes, hematina depozitohet vetem ne citoplazmen e mononukleareve, ku ka pamje tipike ne mikroskopin optik, ne forme pigmenti granular ngjyre kafe, me nuance te arte. Hekuri i hematines lidhet kryesisht me proteinat, por reaksioni ngjyruet me Blu Prusie rezulton negativ dhe pse hekuri i lidhur eshte trevalent. Ky tipar ndihmon te diferencojme granulat e depozitave te hemosiderines (pozitive Perls), me te hematines, qe jane Perls negative.

*Bilirubina.* Eshte pigment normal, me ngjyre te verdhe, perberesi i rendesishem i lengut te temthit (biles). Edhe pse eshte derivat i hemoglobines, vete bilirubina nuk permban hekur. Prodhimi dhe eliminimi nga qelizat i bilirubines, eshte funksion jetesor, por mbingarkesa e qelizes dhe e indeve me kete pigment shkakton ikterin, qe eshte gjendje patologjike e krijuar ne nje grup semundjesh, qe shkaktojne prodhimin me teprice te ketij pigmenti.

*Ikteri* (verdheza), shkaktohet nga rritja ne gjak si i bilirubines se pakonjuguar dhe nga shtimi i bilirubines se konjuguar. Pigmenti bilirubina formohet nga shperberja selektive e unazave te hemit. Rreth 80 % e bilirubines rrjedh nga katabolizmi i hemoglobines dhe nga hemoliza e eritrociteve te plakura, qe kane mbushur ciklin jetesor prej 120 ditesh. Shkaterrimi i eritrociteve ndodh ne qelizat mononukleare te shperetkes, te palces se kockave, te melçise etj. Pjesa mbetese e bilirubines (20 %) prodhohet ne sistemin retikuloendotelial, por dhe nga shperberja e mioglobines dhe e grupit te enzimeve respiratore.

Shnderrimi i unazave te hemit ne bilirubine, kryhet nga nderhyrja e dy enzimeve: *hemoksigjenaza*, qe hap unazen tetraprolike te protoporfirines per te formuar biliverdinen dhe enzima *reduktaza*, qe e kthen biliverdinen ne bilirubine. Bilirubina primitive eshte e pakonjuguar ne selite e origjines (sistemi RE), tretet ne yndyrna, por eshte i patretshem ne solucione ujore e ne pH normal te gjakut, veti keto qe e bejne te pamundur filtrimin dhe eliminimin e saj nga veshkat.

Ne rast se lidhjet hidrogjenore keputen dhe prishet struktura hapsinore, bilirubina behet e tretshme ne uje, si ndodh kur lidhet me *acidin glukorinik*, proces i nevojshem per ta shnderruar ne forme te tretshme dhe te sekretueshme nga qeliza hepatike, ku perdoret per prodhimin e lengut te temthit. Transportimi i bilirubines ne plazem kerkon lidhjen me nje proteine shoqeruese dhe pas ketij procesi, bilirubina e konjuguar behet e tretshme, jo toksike dhe eliminohet me urinen.

Bilirubina e pakonjuguar eshte e patretshme dhe kur depozitohet ne qelizat parenkimatoze ose mezenkimale, behet toksike. Me qe lidhet me albuminen, nuk eliminohet nga veshkat edhe kur arrine nivele te larte ne gjak. Me qe nje pjese e bilirubines ne plazem eshte e pakonjuguar, kur arrine perqendrimet te larta, atehere depozitohet intraqelizore, duke shkaktuar demtime toksike, posacerisht ne sistemin nervor qendror, si ne ikterin e te porsalindurit, ku ndodh depozitimi dhe ngjyrosja e nukleuseve bazale te trurit (ikter nuklear, ose kernicterus).

Bilirubina e konjuguar eshte jo toksike, e tretshme ne yndyrna dhe ne kushte normale lidhet dobet me albuminen, eka favorizon eliminimin nga veshkat (bilirubinuria). Kur eshte ne perqendrimet te larta ne gjak, demton qelizat e epitelit tubular te veshkave, ku shkakton nefrozen bilirubinurike.

Ne grupin e iktereve nga shtimi i bilirubines se konjuguar, perfshihen edhe disa sindrome te trashegueshme hiperbilirubinemie (sindroma Dubin Johnson, sindroma Rottor etj), qe mbingarkojne qelizat e melçise me pigment bilirubine, i depozituar ne trajte granulash te imeta. Kur bilirubina eshte ne brendesi te qeli-



zave parenkimale, në ato mezenkimaale dhe në lenden ndërqelizore, bëhet e dukshme morfologjikisht vetëm në rastet me ikter të fortë dhe kur zgjat në një periudhë kohe relativisht të gjatë. Prania e pigmentit bilirubinik shprehet me dëmtime të qelizave të melçisë dhe të epitelit tubulaar të veshkave. Në melçi, bilirubina depozitohet në brendësi të sinusoidëve biliare, në qelizat e Kupffer dhe në citoplazmen e hepatociteve. Në keto raste, në mikroskopin fotonik, bilirubina ka shembelltyrë globulare, amorfe, me ngjyrë të gjelber në kafe.

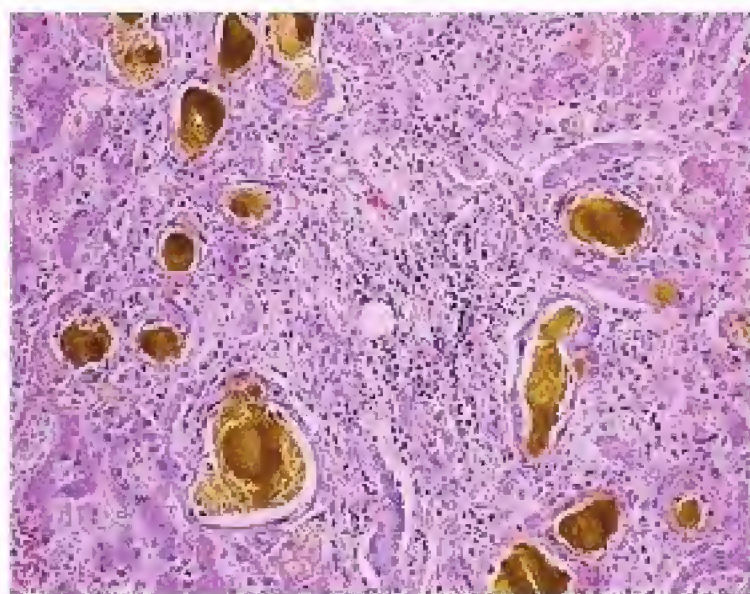


Fig. 2. 46. Cilindra bilirubine në melçi.

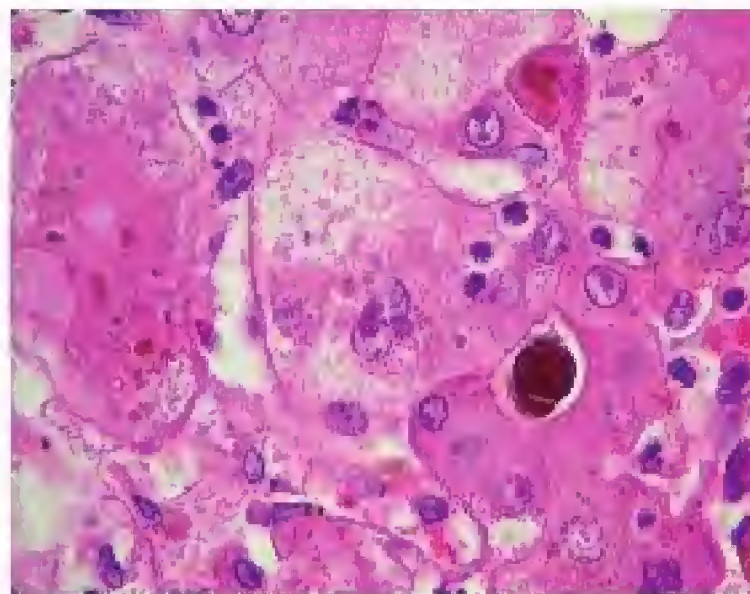


Fig. 2. 47. Cilinder bilirubine në kanalin biliar.

Në rastet me ikter të thellë dhe të gjatë, agregatet e bilirubines zmadhohen, e krijojnë liqej biliar (Fig. 2. 46, Fig. 2. 47), që mund të shkaktojnë nekroze të hepatociteve. Pigmentet bilirubinike kanë cilësi të veçanta biokimike dhe fizike, që lejojnë identifikimin e tyre mikroskopik, me metoda histokimike speciale, si reaksioni Gmelin dhe metoda e Fouchet.

**Porfirina.** Është pigment jo ferrik i hemoglobines, mioglobines dhe i enzimeve respiratore të qelizës. Porfirina ka strukturë tetrapirolike dhe shërben si ndërmjetës për biosintezën e hemit. Rritja e këtij pigmenti në gjak quhet *porfiri* dhe shfaqet nga dëmtime kongenitale, o të fituara të metabolizmit të porfirinës.

Mekanizmi patogenetik i porfirisë lidhet me mungesën e një enzime specifike, e cila normalisht ndërhyrë në vargun e sintezës së hemit. Janë identifikuar pesë variante kliniko-biokimike: porfiri eritropoetika kongenitale dhe e fituar, porfiri intermitente akute, porfiri kutaneale e vonshme, porfiri e perzier. Keto sëmundje karakterizohen me mbiprodhim e për rrjedhojë me mbingarkesë me porfirinë të citoplazmës së hepatociteve, që pesojnë devijime metabolike, dëmtime strukturale dhe funksionale, deri në zhvillimin e cirrozës së melçisë.

#### **Mbingarkesa e qelizës me pigmente ekzogjene.**

Pigmentet ekzogjene janë substanca me natyrë biologjike ose kimike, me një ngjyrë individuale dhe që hyjnë në organizëm nëpërmjet inhalacionit, gëlltitjes, ose injektimit. Pasi depozitohen në indë, i mbingarkojnë qelizat ku mbeten të burgosura, pasi qelizat normale nuk e kanë aparatin e përshtatshëm enzimatik që t'i degradojë, t'i shkrijë, t'i zërthejë dhe as për t'i transportuar. Dëmtimet qelizore nga pigmentet ekzogjene, varen nga përberja e tyre kimike dhe nga aftësia lidhëse me strukturat biologjike. Dëmtimet nga pigmentet ekzogjene janë:

**Antrakoza.** Është proces patologjik i shkaktoar nga pluhuri i karbonit, realisht i kudogjindshëm në ajrin e ndotur të ambienteve urbane dhe në minierat e qymyrit. Pluhuri i karbonit, kur arrin alveolat pulmonare, kapet nga makrofaget alveolar, që migrojnë në intersticiumin e septeve alveolare, nga ku transportohen në limfonodet rajonale (antrakoza do të trajtohet në veçanti në kapitullin 9).



**Tatuazhi.** Eshte forme pigmentimi ekzogjene, i provokuar nga hyrja ne inde e lendeve ngjyrese, ose kur keto pigmente futen artificialisht ne lekure me tekniken e punktures. Pigmentet me ngjyra te ndryshme, sapo hyjne ne lekure, kapen nga makrofaget e dermes, ku mbeten te burgosur per gjithe pjesen mbetese te jetes te personit, qe deshmojne per nje te kaluar te larget, kur ishte kryer nje lloj marrezie rinore e pa pergjegjeshme.

**Mbingarkesa e qelizës me pigmente medikamentoze.** Prej kohesh njihen disa ilaçe, si kriprat e bismuthit, arsenikut, zhiva, fluori, tetraciklina etj., qe pasi merrin nga goja per qellime mjekimi, depozitohen ne indet e traktit te tretjes.

Zakonisht depozitohen ne gingive e ne palen e implantimit te dhembëve, ku vizatojne nje kordon te zi (arseniku), te verdhe (tetraciklina). Keto medikamente pasi bien ne kontakt me mukozen, kapen nga makrofaget e korionit te gingives, duke e mbingarkuar citoplazmen e ketyre qelizave, ku vendosen ne trajta granulash rreth berthames. Prania e pigmeneteve medikamentoze, nuk provokon dukuri inflamatore, por deshmon per intollerance te organizmit per vete ilaçin, madje shpesh here dhe per mungese te higjenes se gojes.

## 2.7. PËRSHTATJA GJATË RRITJES DHE DIFERENCIMIT QELIZOR.

*“Të pershtatesh, do të thotë të ndryshosh për të mbijetuar”.*

Qelizat bashketojne ne ekuilibër homeostazik ne organizem dhe jane ne gjendje te perballojne si kerkesat fiziologjik individuale dhe te bashkejetesës kolektive. Kur qeliza ndodhet ne rrethanat e nje jete te sforcuar, kur ngacmohet nga vepri i stimuljeve te jashtem ambiental dhe te brendshem potencialisht demtues, atehere per te mbijetuar, reagon, pergjigjet, ndryshon dhe pershtatet gjendjes te pazakonte, duke krijuar nje homeostaze te re. Kesisoj, gjendja “fiziologjike” mbahet ne limitet e “normes” nepermjet reaktivitetit dhe te autoreaksionit te qelizave, te cilat detyrohen te modifikohen, te pershtaten per te mbijetuar ne harmoni me ambientin e brendshem. Ne te njejten menyre si pershtatet ne rrethanat kur lekundet hoemostaza, po ashtu qeliza eshte ne gjendje t’i shmangët demtimit. Ne keto kushte, pershtatja qelizore perfageson nje kompleks gjendjesh qe këmbëhen ne vazhdimesi, deri sa qeliza të arrijë te ruaj strukturen dhe funksionin e saj, ne kushtet e reja te krijuara nga nje tronditje e pazakontë. Ne menyre simbolike, pershtatja qelizore eshte gjendje e posaçme, qe shtrihet ndermjet statusit normal te qelizës te pa stimuluar, me ate te qelizës te sforcuar nga demtuesit. Qeliza normale ka aftesi te pershtatet ne menyre te vazhdueshme: ndryshon tipin e pergjigjes ndaj stimuljeve te shumte fiziologjike; eshte ne bashkeveprim aktiv me hormonet, me enzimat, me aparatin e saj genik, i cili qeveris diferencimin e specializimin e saj; shfrytëzon lendet kimike endogene, qe marrin pjese ne metabolizem; reagon ndaj faktoreve te rritjes etj. Shembull i pershtatjes bashkevepruese eshte zmadhimi i gjirit nga stimujt hormonal gjate shtatzanise, ne periudhen pas lindjes dhe gjate laktacionit.

Pershtatja patologjike e qelizës zhvillohet me mekanizma, qe vejnë ne pune nje mori procesesh, qe e ndihmojne te modifikohet per te shmangur demtimin e rende, qe mund te kompromentoje dhe jeten e qelizës. Ndonese proceset komplekse te pershtatjes qelizore jane te rikthyeshme, ato shprehen me nje varg demtimesh te mirfillta tipike, te manifestuara me ndryshime funksionale te indit. Keto demtimet perbejne thelbin morfologjik te tipit pershtatesm ne mjedisin e ri te homeostazes, nder te cilat rendisin:



### 2. 7. 1. Atrofia.

Perfaqeson formën e përshtatjes qelizore, që shprehet me zvoglim të volumit, humbje të elementeve perberëse dhe me kufizim (ulje) të funksioneve qelizore. Kur proceset e atrofisë përfshijnë një numër të madh qelizash, atëherë i tërë indit dhe organi e zvogëlon volumin dhe bëhet atrofik (thahet). Shkaqet e atrofisë janë të shumëllojshme e mund t'i grupojmë si më poshtë:

*a. nga mos përdorim:* kur imobilizohet një gjymtyrë në allçi për kohë të gjatë, si pasojë e mos funksionimit, ndodh atrofia muskulare.

*b. nga humbja e inervimit:* ndodh gjatë sëmundjes së poliomyelitit, ku pas dëmtimit të qendrave të inervimit, zhvillohet atrofia e muskulaturës së gjymtyrëve.



Fig. 2. 48. Atrofia e trurit (djathtas)



Fig. 2. 49. Atrofia e veshkave (hidronefroza)

*c. nga pakesimi i furnizimit me gjak,* si shembull përmendim aterosklerozën e arterieve intracerebrale, që çojn në ulje të furnizimit me gjak të trurit me pasojë atrofie të trurit (Fig. 2. 48).

*d. nga kequshqyeria,* ose ushqyeshmëria me mangësi, ku ndër më tipiket janë sindromet e malabsorbimit si p.sh sindroma e Kwashiorkor, hypo dhe distrofite nutritive, dietat e varfëra të përdorura me qëllim për t'u dobësuar, që çojnë deri në zhvillimin e kaheksisë. Një rritje e lehtë e katabolizmit proteik të qelizave, me kalimin e kohës provokon atrofi, si ndodh në sëmundjet me distrofi muskulare.

*e. nga humbja e stimulit endokrin,* shembulli më tipik është atrofia e testikujve të meshkujt (atrofia senile), atrofite e gjirit dhe e të vezoreve të femrës (atrofia në menopauzë).

*f. nga shtypja e indeve,* që ndeshet në disa procese patologjike në hapsirat ekstraqelizore, si p.sh prania e amiloidit në hapsirat e Disse, që shtyp hepatocitet; disa tumore (meningeoma shtyp trurin), ose nga rrethana të veçanta patologjike, si prania e formacioneve që bllokojnë rrugët natyrore të eliminimit, si p.sh gurët në uretër, që pasi bllokojnë kalushmerinë, çojnë në zhvillimin e hidronefrozes (zgjerimi i ekzagjeruar i pielonit), me pasojë atrofie të parenkimes së veshkës (Fig. 2. 49).

*g. nga plakja,* është forma më klasike, që shpreh atrofie të zhvilluar nga konsumimi, nga lodhja dhe shuarja graduale e aktiviteteve jetësore të qelizës.

Pavaresisht nga natyra e shkaktarit dhe mekanizmat, modifikimet e karakterit atrofik të qelizës janë të njëjta dhe shprehen me zvogëlim të konsiderueshëm të volumit, me pakesimin e elementeve perberës, me ulje të funksioneve, por brenda kufijve të pajtueshëm me mbijetesën. Në këto rrethana arrihet të vendoset një ekuilibër i ri homeostatik, i cili i mban të qendrueshëm raportet ndërmjet vëllimit qelizor të zvogëluar, prurjes sanguine, ushqyeshmërisë dhe stimulit trofik. Qeliza atrofike dhe pse pëson reduktim të komponenteve ndërtimor dhe ulje të funksio-



neve, ne fakt nuk eshte e vdekur. Morfologjikisht, reduktimi i perberesve te qelizës atrofike, shprehet me pakesim te numerit te mitokondreve, te miofilamenteve dhe te retikulit endoplazmik.

Mekanizmat biokimike te atrofise jane ende jo plotesisht te qarta, megjithate, kuptohet se pakesimi i organelave te qelizës sidomos i retikulit endoplazmik, e prish ekuilibrin normal te sintezes e te katabolizimit te proteinave, duke kompromentuar gjendjen trofike te qelizës.

Gjate atrofise qelizore rezulton rritje e numerit te vakuolave autofagike, qe ne fakt jane vakuola te citoplazmes, te kufizuara nga membrana e qe permbajne fragmente ose me sakte mbeturina te komponenteve qelizor te shkaterruara.

Autofagia eshte menyra per te izoluar organelat e demtuara, nga ato funksionante. Strukturat e demtuara, mitokondret, retikuli endoplazmik etj. jane te destinuar te shkatërrohen ne brendesi te lizosomeve, ku treten nga enzimat. Disa nga perberesit e organelave qelizore mbeten brenda vakuolave autofagike, madje i rezistojne tretjes enzimatike, ku qendrojne si trupa reziduale, te kufizuara nga membrana. Ndermjet ketyre trupave rezidual jane dhe granulat e lipofuscines, qe ne keto rrethana justifikojne idene per t'i konsideruar si prodhim i harxhimit qelizor. Kur lipofuscina shtohet ne qelize, organi merr ngjyre kafe tprike, si shihet p.sh ne melçi, qe per kete karakteristike eshte emertuar *atrofia bruna*. Proçesi i atrofise, mund te progresojë deri ne demtime te pakthyeshme qelizore dhe ne keto rrethana, pjesa e humbur e indit zevendesohet nga infiltrimi fibrokonjuktival dhe nga indi dhjamor stromal.

### 2. 7. 2. Hipertrofia.

Eshte zmadhim i dimensioneve te nje organi ose indi, si pasoje e rritjes te permasave te qelizave, te cilat bejne rritje te sintezes te proteinave dhe rritje ose shtim numerik te organelave intraqelizore. Hipertrofia si pergjigje pershtatet me shtim numerik te organelave, manifestohet me rritje te aktiviteteve funksionale te qelizës, ose perfageson proçes fiziologjik, si ndodh me rritjen e uterusit ne gravidance e ne kete rast, hipertrofia e qelizave te muskulatures se lemuar stimulohet nga hormonet estrogenë, te cilet nepermjet receptoreve membranor bashkeveprojne me DNA nukleare, duke provokuar shtimin e sintezes te proteinave dhe rritjen e volumit te qelizës.

Hipertrofia qelizore mund te shkaktohet dhe nga shtimi i aktivitetit funksional te organit si ndodh me hipertrofine e qelizave te muskulatures se strijuar te zemres, qe ndodh ne nje varg semundjesh kardiovaskulare; ne hipertensionin arterial, ku zemra, per te kundërshtuar presionin e larte ne aorte dhe rezistencen e shtuar periferike, rrit aktivitetin tkurres, pershtatet ne kushtet e reja duke u bere hipertrofike (Fig. 2. 50 dhe Fig. 2. 51), madje e rrit peshen 2-3 here me te medha se norma, duke arrijt deri 900–1000 g.

Nje hipertrofi e njejte ndeshet ne semundjet e valvulave te zemres, ku konsumimi i rezervave te ATP, zgjatja e sarkomereve, shtimi i sintezes se proteinave dhe aktivizimi i hormoneve te tiroides, jane fenomene, qe nderhyjne dhe akuzohen si bashkeshkaktare te hipertrofise se miokardit.

Pavaresisht nga mekanizmi, ne hipertrofine e muskulatures te zemres, shtohet masa muskulare, qe eshte rezultat i rritjes se sintezes te RNA dhe te proteinave, te shoqeruar me shtimin e numurit te organelave, kryesisht te mitokondreve (jane perberes masiv), ndodh shtimi i retikulit endoplazmik, me pak i miofibrileve, si dhe trashen ato ekzistuese. Prania e miofilamenteve hipertrofike reflekton nje mbingarkese pune te qelizës miokardiale.



Vlerësimi i kuantitativ i hipertrofise së miokardit është problem shumë me kompleks se sa duket, madje shpesh behet e vështirë të përcaktohet një kufi i qartë midis vlerave maksimale të normës dhe vlerave të hipertrofise patologjike të miokardit. Hipertrofia e miokardit zhvillohet me dy mekanizma patogenetike:



Fig. 2. 50. Hipertrofia e ventrikulit të majte

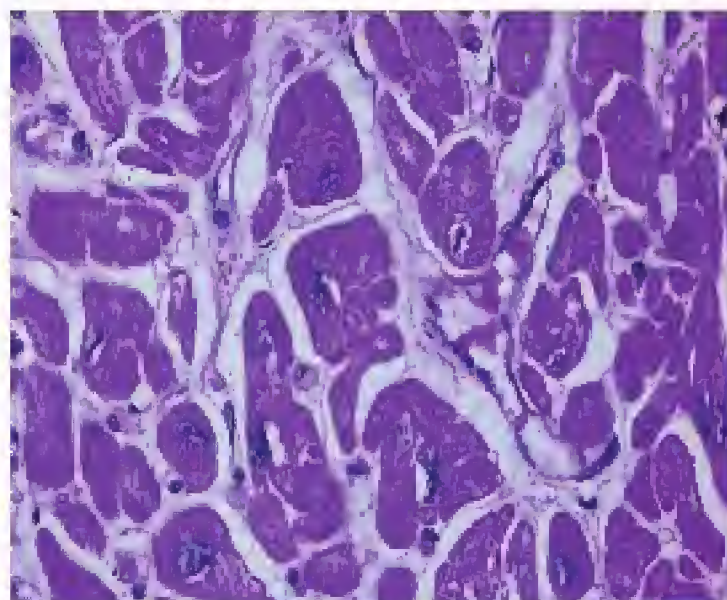


Fig. 2. 51. Hipertrofi e muskulit kardial

- *mbingarkesa nga presioni i gjakut*, lidhet me rritjen e rezistencës në qarkullimin e madh të gjakut, që e detyron ventrikulin e majte të zemrës të rrisë aktivitetin sistolik dhe kështu pëson hiperfunksion të tipit izometrik. Sipas ligjeve të Starling, kjo rrethana rrisin punën dhe volumin ventrikular, duke provokuar zgjatjen e sarkomereve dhe hipertrofi të qelizave miokardiale.

Në aspektin morfologjik, mbingarkesa e presionit sistolik shkakton hipertrofi koncentrike të zemrës së majte, të shprehur me rritje të trashësisë së parietit ventrikular dhe reduktim të hapsirës ventrikulare.

- *mbingarkesa në volum*, krijohet nga fluksi i madh i gjakut gjatë diastolës, që provokon hiperfunksion izotonik të ventrikujve kardialë. Ndodh në defektet kongjitale dhe në proceset patologjike të valvulave të zemrës, që behen insuficiente. Në aspektin morfologjik, mbingarkesa në volum krijon hipertrofie ecentrike, pra zgjerim i hapsirës ventrikulare, e karakterizuar me shtim të masës miokardiale dhe të volumit telediastolik të ventrikulit.

Gjatë hipertrofise, qelizat e miokardit arrijnë një limit, mbi të cilin masa muskulare nuk është më në gjendje të përshtatet e të kompensojë rritjen e aktivitetit punës e për pasojë ndodh lodhja dhe insuficiencia e zemrës.

Në këtë fazë, qelizat e miokardit pësojnë modifikime strukturale, sidomos humbin elementet kontraktues miofibrilare, që kapen e treten nga lizozomet e njëkohësisht në citoplazmën e qelizave miokardiale shtohen granulat e lipofuscinës. Zemra, që ka pësuar këto dëmtime komplekse, zgjerohet dhe dekompensohet në aspektin funksional, çka çon në zhvillimin e insuficiencës kardiovaskulare të përgjithshme (totale).

**Mekanizmat e hipertrofise.** Në studimet e viteve të fundit, rezulton se, në zhvillim të hipertrofise të miokardit ndërhyjnë disa rrugë të kapjes të sinjaleve, që nxisin disa gene, prodhimet e të cilëve çojnë në rritjen e sintezës të shumë proteinave qelizore. Këto gene kodifikojnë prodhimin e faktoreve të transkriptimit (c-fos, c-jon, Egr-1), faktoret e rritjes (TGF- $\beta$ , faktori i ngjashëm me insulinën IGF- $\gamma$ -1), faktori i rritjes të fibroblasteve (FGF) dhe agjentat vazoaktivë (agonistët  $\alpha$ -adrenergjikë, endotelina-1, angiotensina II). Në hipertrofie të miokardit janë verifikuar modifikime në shprehjen e proteinave tëkuqes, të formës adulte, në ato fetale dhe neonatale. Në hipertrofie muskulare, vargu i rende i  $\alpha$ -miozines, zëvendësohet nga forma  $\beta$ -miozina, që redukton aktivitetin adenozintrifosfatik të



miozines (ATP-aza), duke realizuar tkurrje më të ngadalta dhe më ekonomike nga pikpanja energjitike. Roli i faktoreve të rritjes është i qartë, pasi dihet se në zemer ekzistojnë dy tipe sinjalesh: a. stimulim mekanikë, që realizojnë shtrirjen e muskulit dhe b. stimulim trofikë, si faktori i rritjes polipeptidike-IGF-1 dhe lëndet vazoaktive (angiotenzina II, agonistët  $\alpha$ -adrenergjike).

Agjentet vazoaktive të prodhuar nga qelizat e tjera të zemrës (jomuskulare) dhe ato të prodhuara nga miokardiocitet, si përgjigje ndaj stressit hemodinamik, nxisin shprehjen e geneve specifike, që shkaktojnë hipertrofie të qelizave të miokardit. Hipertrofia e miokardit shoqërohet me reduktim të shprehjes të genit ANF, që kodifikon proteinen ANF, që është hormon peptidik, e cila provokon eliminimin e  $\text{Na}^+$  nga veshkat, ul volemën, kështu ndikon në uljen e presionit të gjakut dhe në këtë mënyrë reduktohet mbingarkesa hemodinamike.

### 2.7.3. Hiperplazia.

Është rritje e volumit të një indit, ose të organi si pasojë e shtimit numerik të qelizave. Përshtatja hiperplazike dhe ajo hipertrofike janë të nderlidhura, madje shpesh zhvillohen së bashku, sidomos kur popullata qelizore është në gjendje të sintetizojë DNA dhe kur bën ndarje mitotike.

Jo të gjitha qelizat adulte kanë të njëjtat aftësi të kryejnë rritje hiperplazike. Indet me të afte për përshtatjen hiperplazike, janë ato me qeliza që ripërterihen shpejt si epiderma, epiteli i gojës, epiteli gastrointestinal, epiteli gjendëror, palca e kockave, hepatocitet, fibroblastet etj, ndërsa qelizat nervore dhe qelizat e muskulatës së strijuar të zemrës, nuk e zotërojnë këtë aftësi. Ndërmjet këtyre dy grupeve qelizore është dhe një grup ndërmjetës, që zotëron aftësi hiperplazike të kufizuara, si ndodh me qelizat e indit kockor, të muskulatës së lëmuar dhe me qelizat e indit kartilaginoz.

**Mekanizmat e hiperplazisë.** Përgjithësisht, hiperplazia shkaktohet nga shtimi i faktoreve të rritjes, si rezultat i shtimit të receptoreve për vetë faktorët e rritjes nga qelizat, ose nga aktivizimi i rrugëve të posaçme të transmetimit të sinjaleve brenda qelizës. Këto ndryshime çojnë në sintezë të faktoreve të transkriptimit, të cilët aktivizojnë gene të shumta qelizore, përfshi ato kodifikues për faktorët e rritjes, për receptoret dhe për rregullatorët e ciklit qelizor, me rezultat përfundimtar proliferimin qelizor. Në hiperplazitë e nxitura nga hormonet, vetë hormoni vepron si faktor i rritjes dhe nxit transkriptimin e geneve të ndryshëm.

Hiperplazia ndahet në formën fiziologjike e patologjike.

**Hiperplazia fiziologjike.** Dallohen dy tipa:

a. *Hiperplazia qelizore nga stimulim hormonal.* Forma më tipike shihet në gjendrën e gjirit gjatë pubertetit, ku ndodh shtim i qelizave të epitelit të gjenderrave të gjirit, dhe gjatë shtatzanisë e në periudhën e laktacionit,

b. *Hiperplazia kompensatore.* Zhvillohet si reaksion i qelizave normale për të kompensuar qelizat e humbura nga dëmtimi, ose pas heqjes kirurgjikale të një pjese organi. Shembull paradigmatic është hiperplazia e qelizave të melçisë, pas hepatektomisë parciais, e zhvilluar si formë e kontrolluar hiperplazie, që çon në rigjenerimin e melçisë. Rreth 12 orë pas hepatektomisë parciais, fillon shtimi numerik i qelizave që sintetizojnë DNA, i shoqëruar mitozë të shumta qelizore, që arrijnë maksimumin në ditën 2 e të 3. Gjatë kësaj kohe, defekti hepatic rimbushet gradualisht, duke plotësuar pjesërisht pjesën e hequr.

Është verifikuar se kjo hiperplazi qelizore nxitet nga faktori i rritjes  $\alpha$ -transformues (TGF- $\alpha$ ), i cili prodhohet nga qelizat hepatike të ruajtura, që çon në rigjenerimin e organit dhe mbushjen e defektit të krijuar pas heqjes kirurgjikale të pjesës së dëmtuar. Dhe pse duket një fenomen në vazhdimësi, hiperplazia rigje-



neruese ka një prag, çka do të thotë se shtimi i qelizave parenkimale ka një kufi, dhe me pas bllokohet. Fenomeni bllokimit ndodh nën efektin e një faktori fre-mues të rritjes qelizore që është emërtuar *faktori i rritjes  $\beta$ -transformuese* (TGF- $\beta$ ), i prodhuar nga qelizat mezenkimale të stromës së melçisë.

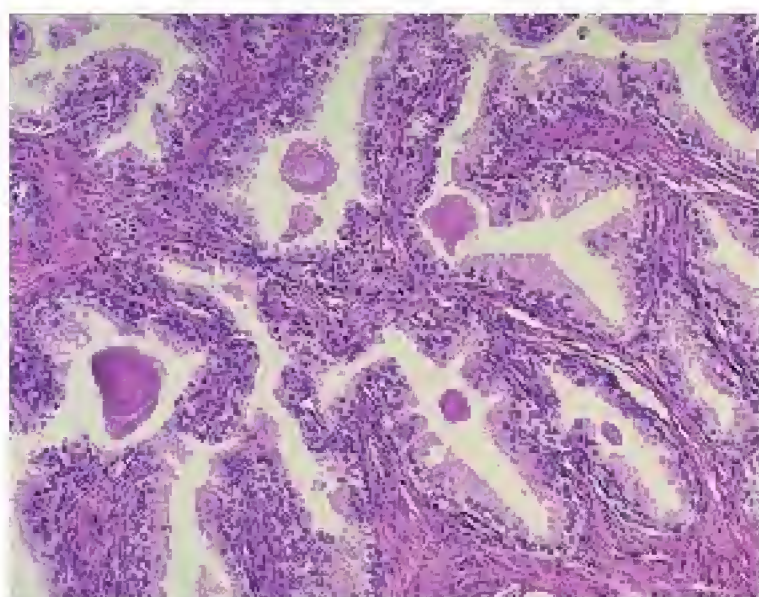


Fig. 2. 52. Hiperplazia e gjenderrave të prostatës.

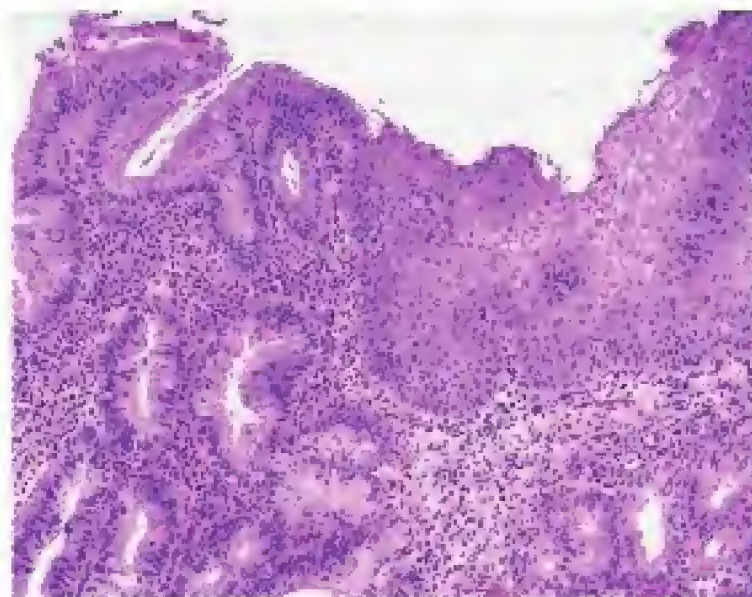


Fig. 2. 53. Metaplazia intestinale e ezofagut. (ezofagu i Barrett)

**Hiperplazia patologjike**, përfaqëson zhvillimin e hiperplazisë qelizore nga stimuli i tepruar hormonal dhe nga veprimi i faktoreve të rritjes mbi qelizat e shenjuara. Shembull është rasti i hiperplazisë adenomatoze të endometrit, ku pas çdo periudhe menstruale, verëhet rritje e aktivitetit proliferativ të mukozës endometriale, që konsiderohet proliferim riparues. Ky proliferim nxitet nga hormoni hypofizar e nga estrogenet e vezoreve. Hiperplazia ndërpritet kur rritet niveli i progesteronit, që perkon rreth ditës së 10 - 14 para menstruacioneve. Kur ekuilibri estrogen - progesteron alterohet, ndodh shtim i estrogenëve, që i stimulojnë gjendrrat e endometrit, duke shkaktuar hiperplazi të gjenderrave. Kur ky stimul estrogenik pakesohet, atëherë ndalon hiperplazia.

Hiperplazia është përgjigje përshtatëse dhe e qelizave të indit bashkelidhës, kur zhvillohet në kuadrin e proceseve të shërimit të plagëve, ku fibroblastet dhe qelizat endoteliale, të nxitura nga faktorët lokal të rritjes dhe VEGF, kalojnë në fazën proliferative e prodhojnë neovazave. Në disa infeksione virale, nxitja e qelizave nga faktorët e rritjes zhvillon hiperplazi, si ndodh me dëmtimet nga virusi i Papillomes Humane në lëkurë dhe në mukozat, ku shprehet me formim verruke. Keto argumenta sugjerojnë se, hiperplazia patologjike përfaqëson një prag të rëndësishëm biologjik proliferimi, që kur kapërcehet, çon në proliferim neoplazik të qelizave. Të njëjtat rrethana zhvillohen në të sëmurë me hiperplazi të prostatës (Fig. 2. 52), ose me hiperplazi adenomatoze të endometrit, ku procesi i hiperplazisë e rrit rrezikun e zhvillimit të tumoreve. Pra hipertrofia dhe hiperplazia, për definicione, janë dy procese, që dallohen mes tyre dhe pse shpesh zhvillohen së bashku në të njëjtin ind, madje dhe me të njëjtat mekanizma.

#### 2. 7. 4. Metaplazia.

Si proces përshtatës, përfaqëson një alteracion të rikthyeshëm, gjatë të cilit, një tip qelizash të pjekura shënderrohen në një lloj tjetër qelizash po të pjekura. Metaplazia prek qelizat epiteliale dhe ato mezenkimale, ku shpreh një formë përshtatje të qelizave me të ndjeshmë ndaj stressit, të cila shënderrohen në qeliza të një tipi tjetër, që janë më rezistente në ambientin indor të ndryshuar.

Një ndër format më tipike të përshtatjeve metaplazike ndeshet në epitelin e vijave respiratore gjatë dëmtimeve irrituese ose inflamatore, që çojnë në shënderri-



min e epitelit normal ne nje tip tjetër te pazakonshëm. Kesisoj ndodh me duhan-xhinjt, ne te cilet epiteli normal cilindrik me cilie i trakese, shenderrohet ne epiteli skuamoz.

Metaplazia zhvillohet dhe gjate infeksioneve te bronkiolave e te bronkeve, ose ne rastet e mungeses se vitaminës A. Metaplazia e epitelit te vijave respiratore, e kthyer ne epiteli skuamoz, perfaqeson nje ndryshim te padeshirueshem, kompromentues per mekanizmat mbrojtese te epitelit respirator, pasi prish sekretimin e mukusit. Ne rast se, shkaqet qe provokojne metaplazine, nuk eliminohen, mund te favorizojne transformimin e epitelit metaplazik, ne epiteli neoplazik, si ndodh shpesh me karcinomen bronkiale, qe konsiderohet me origjine nga metaplazia epiteliale, ose ne metaplazine intestinale te ezofagut (ezofagu Barrett, fig 2. 53), qe perfundon me zhvillimin e adenokarcinomes te ezofagut.

Metaplazia eshte e shpeshte dhe ne organe te tjera, ne disa gjendje patologjike te vecanta, si ne kalkulozat e gjenderrave, ku epiteli cilindrik sekretor i dukteve te gjenderrave salivare, te pankreasit, i dukteve biliare, shenderrohet ne epiteli pavimentoz te shtresezuar jo funksional. Epiteli i vagines dhe i qafes se mitres, shpesh peson metaplazi.

Ndryshime metaplazike peson edhe fibroblasti, qe nen veprimin e faktoreve nxites, shnderrohet ne qeliza te pjekura si osteoblaste, kondroblaste, qe arrijne te prodhojne ind kockor dhe kartilaginoz ne inde ku normalisht nuk gjenden. Kjo forme e pershtatjes metaplazike konsiderohet forme "diferencimi divergjent".

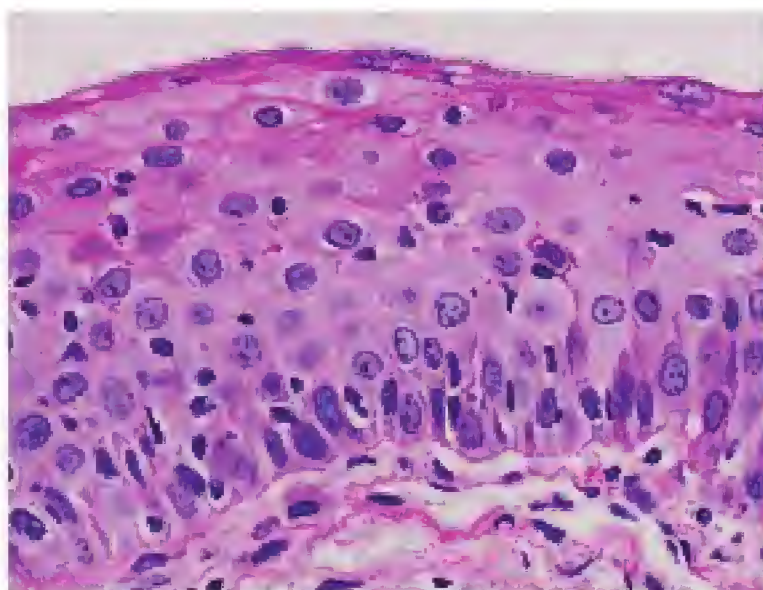


Fig. 2. 54. Displazia e moderuar.

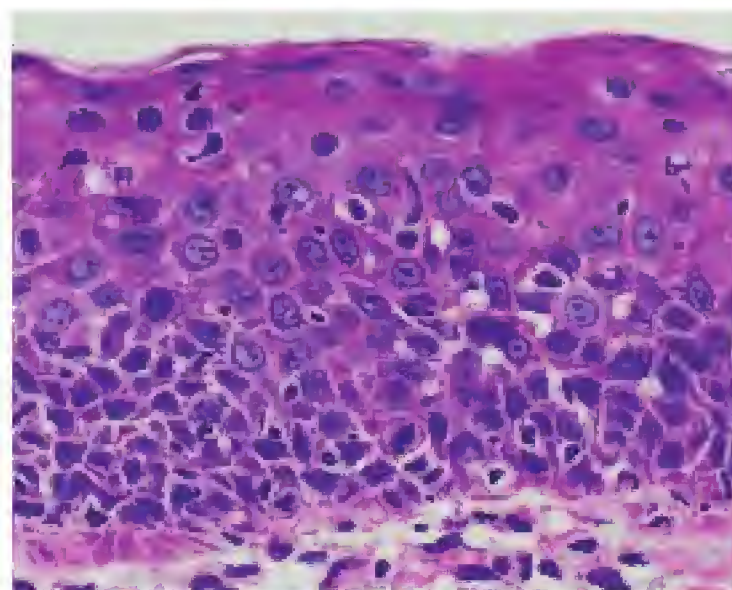


Fig. 2. 55. Displazia e ashper.

### 2. 7. 5. Displazia.

Displazia dhe pse ne fakt perkufizon procese zhvillimi te alteruar te qelizave epiteliale dhe mezenkimale, si term ka marre perdorim komun per te treguar zhvillimin e demtimeve progresive proliferative atipike citologjike, te shoqeruara me modifikime dhe variacione ne orientim, volum, forme e ne organizimin qelizor te indit. Displazia nuk eshte proces pershtatese, por trajtohet ne kete kapitull, pasi lidhet ngushte me hiperplazine, per cka konsiderohet si hiperplazia atipike. Displazia ndeshet kryesisht ne epitelet interne.

*Mikroskopikisht*, epiteli pavimentoz i stratifikuar displazik, ka shembelltyre tipike, ku paraqitet me hiperplazi te qelizave te shtreses bazale, me shume figura mitotike, qe shtrihen deri ne shtresat e mesme, madje arrijne te ngjiten deri ne shtresat siperfaqesore; ksane çrregullim te qelizave mature, qe shperndahen duke u shtrire deri lart ne shtresat siperfaqesore. Ne varesi te intensitetit te shprehjes se aktivitetit proliferativ, displazia klasifikohet ne tre forma morfologjike: displazia e lehte, displazi e moderuar (Fig 2. 54) dhe displazi e ashper (fig 2. 55).



Qelizat displazike, kanë mbiprodhim të DNA dhe bazofili intense të berthamave, që lejojnë interpretim sasior të gjendjes së ploidisë në studimin me metodat morfometrike. Displazia epiteliale, shpesh herë gjendet për krahas dëmtimeve kanceroze, për çka mendohet se paraprijnë në kohe shfaqjen e neoplazisë.

Displazia ndeshet dhe në indet mezenkimale. Shembull paaradigmatik është sëmundja e Paget (alteracion kronik i subjekteve të moshuar), e manifestuar me hiperplazi e displazi të eshtrave të kokes dhe të eshtrave të gjata. Në këtë sëmundje ndodh proliferim i shtuar dhe hiperplazi osteoblastike, që shkon paralel me një aktivitet osteoklastik të tepruar. Në rreth 10 % të rasteve me sëmundjen e Paget, displazia kockore perfundon në neoplazi malinje (osteosarkoma).

## 2.8. PLAKJA QELIZORE.

*"Plakja është pjesa e fundit e jetës, për të cilën është bërë e para."*  
Robert BROWNING

Proçesi natyral e i pashmangshëm i plakjes (senescenca), përfshinë një mori fenomenesh komplekse, që karakterizojnë finalen e bashkësisë të proçeseve gjenike, metabolike, enzimatike, hormonale dhe imunologjike, që pasi janë shpenzuar, shprehen në teresinë e tyre me ndryshime regresive strukturale dhe funksionale të qelizës. Plakja është një proçes dinamik, me ecuri të ngadalte, që zgjat në kohe; përfaqëson epilogun e proçeseve jetësore të qelizave, të organeve dhe të organizmit. Në thelb, plakja qelizore është grumbullimi progresiv në vitet e jetës, të atyre proçeseve dhe i ndryshimeve të thella, që shprehin harxhimin struktural e funksional të aktivitetit qelizor. Këto lloj modifikimesh evolutive provokojnë rënien, shuarjen graduale të kapaciteteve jetësore të qelizës, e cila bëhet dembele në aftësitë e saj për t'u irrituar, e ngathëton në aftësitë përshtatëse, e pafte në mënyrën për të reaguar e për t'u përgjigjur ndaj stimuljeve e dëmtimeve që peson dhe bëhet shterpë në aktivitetin riprodhues.

Në kuptimin simbolik, plakja është jeta e lodhur, e konsumuar e qelizës, që në fazën finale manifestohet me rënien progresive të rentabilitetit dhe të efikasitetit të homeostazës, është harxhimi i makinerive të qelizës. Rënia e ndjeshme e funksioneve si pasojë e shpenzimit të enzimave dhe i materialit gjenik, pikërisht i geneve, që e mbajnë ndezur qelizën, shoqërohet me mbizotërim të geneve të vdekjes, që e çojnë në shuarjen e sinjaleve të jetës së qelizës. Akti i parë i rëndësishëm i plakjes, është momenti kur qeliza pushon ndarjen, nuk riprodhon veten dhe përfundimisht shkon ngadalë drejt vdekjes.

Qeliza normale ka një periudhë jetëse të caktuar, gjatë së cilës replikohet në dhjetra gjenerata e me pas ndalon riprodhimin, lodhet, plakët dhe vdes me apoptozë. Dëshirat e mëdha për ta zgjatur jetën, për ta larguar sa më shumë në kohe plakjen dhe vdekjen, kanë qenë dhe mbeten jo vetëm një enderr i bukur, por dhe preokupacion i kërkesë për zgjidhje. Në këtë plan, vlen të theksohet se, pa u zgjidhur problemi kyç: *si dhe pse ndodh plakja e qelizës*, nuk mund të pretendohet të zgjatet jeta. Edhe pse vitet e fundit, është zgjatur jetëgjatësia mesatare e popullatës, kjo shpreh dhe një kufi të jetës dhe të jetuarit, pra shpreh thjeshtë intervalin kohe, që duket se është paracaktuar për të jetuar (i shkruar nga genët).

Plakja e individit konsiderohet si efekt i shumuar i plakjes së qelizave të trupit. Nga ky arsytim lind llogjikshëm pyetja: *pse dhe si plaken qelizat?*

Për të dhënë një përgjigje të pëlqyeshme, po prezantojmë disa argumenta, që mendohet se janë në qender të plakjes qelizore.



**Modifikimet strukturale dhe biokimike te lidhura me plakjen qelizore.** Nje numer funksionesh qelizore, me kalimin e viteve, ulen progresivisht, si psh ulet fosforilimi oksidativ mitokondrial, pakesohet sinteza e acideve nukleike dhe e proteinave strukturale, pakesohen enzimat; reduktohen receptoret qelizore dhe faktoret e transkriptimit etj. Qelizat e plakura behen dembele per te kapur lendet ushqyese dhe humbin aftesine te riparojne demtimet e kromozomit e te geneve.

Qeliza e plakur, morfologjikisht prezantohet me berthamë te çrregullt e me lobule anormale, mitokondret behen pleiomorfe dhe permbajne vakuola; retikuli endoplazmatik zvogelohet dhe aparati i Golxhit shtrëmbrohet. Keto modifikime strukturale shprehen me shurajen graduale te funksioneve dhe pikerisht ne kete kaos struktural, shtohet pigmenti lipofuscina dhe prodhimet finale te glikolizimit joenzimatik, qe grumbullohen ne citoplazem si proteina me palosje anormale.

**Ekzistenca e programit genik te plakjes.** Ne vitin 2006 u identifikua nje gen ne kromozomin 4, qe mendohet se kontrollon plakjen qelizore. Ndofta, ky gen misterioz, i qeveris proceset jetesore deri sa arrihet te kufizojne ne kohe kapacitetin replikativ te qelizave normale somatike, per çka plakja quhet dhe senescenca klonale. Ne studime te shumta jane verifikuar disa gene te tjere, qe influencojne plakjen qelizore me rruget e aktivizimit, si psh faktori i rritjes i ngjashem me insulin-en-1 (IGF-1). Pakesimi i sinjaleve, qe ndërmjetësohen nga receptoret per IGF-1, interesojne kinaza te ndryshme, te cilat shkaktojne shurdhimin e disa geneve te posaçem, qe e çojne qelizën drejt plakjes. Studimi i individave me plakje te parakoheshme, tregon se ky procesi nuk eshte fenomen me ecuri spontane, por drejtohet nga gene, nga receptoret e shumte dhe nga sinjale specifike.

**Plakja replikative.** Qeliza normale ka nje kapacitet replikativ te kufizuar ne numer dhe ne kohe, i paracaktuar nga niveli genik i qelizes. Kjo cilesi e qelizes shihet ne kultura indore, ku qelizat diploide humane te tipit fibroblasto-simile, permbushin rregullisht 50 (+/- 10) ndarje riprodhuese e me pas pushojne ndarjen, pasi qelizat bejne plakja kolektive dhe vdesin me apoptoze. Ky fenomen ndodh dhe me qelizat normale, qe pasi plotesojne ciklin jetesor, plaken e vdesin me apoptoze, por kjo nuk ndodh me qelizat neoplazike malinje, qe dhe pasi kane plotesuar ciklin e tyre, vazhdojne te replikohen jashte kontrollit, riprodhohen pafundesisht dhe behen te "pavdekeshme". Dihet se qelizat e femijeve kryejne nje numer me te madh replikimesh ne krahasim me qelizat e te moshuarve. Mbi keto te dhena bazohet dhe teoria e mutagenezes intrinseke te plakjes qelizore.

Autore te tjere mendojne se plakja lidhet me modifikime te shprehjes se materialit genik te qelizes, si eshte verifikuar ne sindromen Werner, nje patologji e rralle heredofamiliare, me transmetim autosomik recesiv, qe prek meshkujt dhe femrat ne dekadën e 2 - 3 te jetes dhe qe konsiston ne plakjen e hereshme dhe me zhvillimin e nderlikimeve patologjike te tipit senil, qe çojne ne vdekje te parakoheshme. Krahas argumentave te plakjes replikative te fibroblasteve ne kultura, shtojme se plakja e tyre shoqerohet me nje varg ndryshimesh te veçanta si shfaqja e defekteve enzimاتيke dhe genike, zhvillimi i anomalive kromozomale, çrregullimet ne replikim dhe defektet ne riparimin e DNA (Fig . 2. 56). Ne kundërshtim me konceptin e replikimit te kufizuar te fibroblasteve ne kulture, ekziston dhe konsensusi i modifikimeve ne fazen pasreplikative te qelizave bija. Nga keto te dhena, ne menyre llogjike shtrohen disa pyetje retorike: pse ndodhin keto ndryshime regressive, qe i plakin qelizat e njeriut? A mund t'i lar-gojme ne kohe, a mund t'i parandalojme, ose te zvogelojme efektin e tyre? Si mund te zgjasim jetën e shëndeteshme te qelizes? Keto jane pyetje, qe prej kohe i mundojne studiuesit, por nuk kane marre nje pergjigje perfundimtare.



Morfologjikisht, qeliza e plakur në fazën pasreplikative zmadhohet; berthamohet, çrregullohet, lobulizohet; pakesohet numuri i mitokondreve dhe i retikulit endoplazmatik; aparati i Golxhit pëson modifikime. Në citoplazmën e qelizës së plakur shfaqen vakuola dhe depozita lipofuscine, madje kjo qelize bëhet shumë më e lëndueshme ndaj dëmtimeve, në krahasim me qelizat në kulturë, që ende nuk kanë arritur në fazën e plakjes. Ndryshe nga zhvillimi i proceseve të plakjes të qelizave në kulturë, *in vivo* është e vështirë t'i atribuohet qelizës një fakt morfologjik specifik, që të dëshmojë për plakjen e saj. Megjithatë, kohët e fundit është mundur të identifikohen elemente biokimike, që kontrollojnë plakjen e qelizës, që janë *telomeret* dhe enzima *telomerasa*. Dihet se kromozomet e qelizave eukariote kanë një strukturë të specializuar, ku në dy skajet përmbajnë telomeret. Qeliza e njeriut ka 92 telomere, dy për çdo një nga 46 kromozomet, të gjithë me të njëjtën strukturë, të ndërtuara nga sekuenca DNA (Fig. 2. 57).

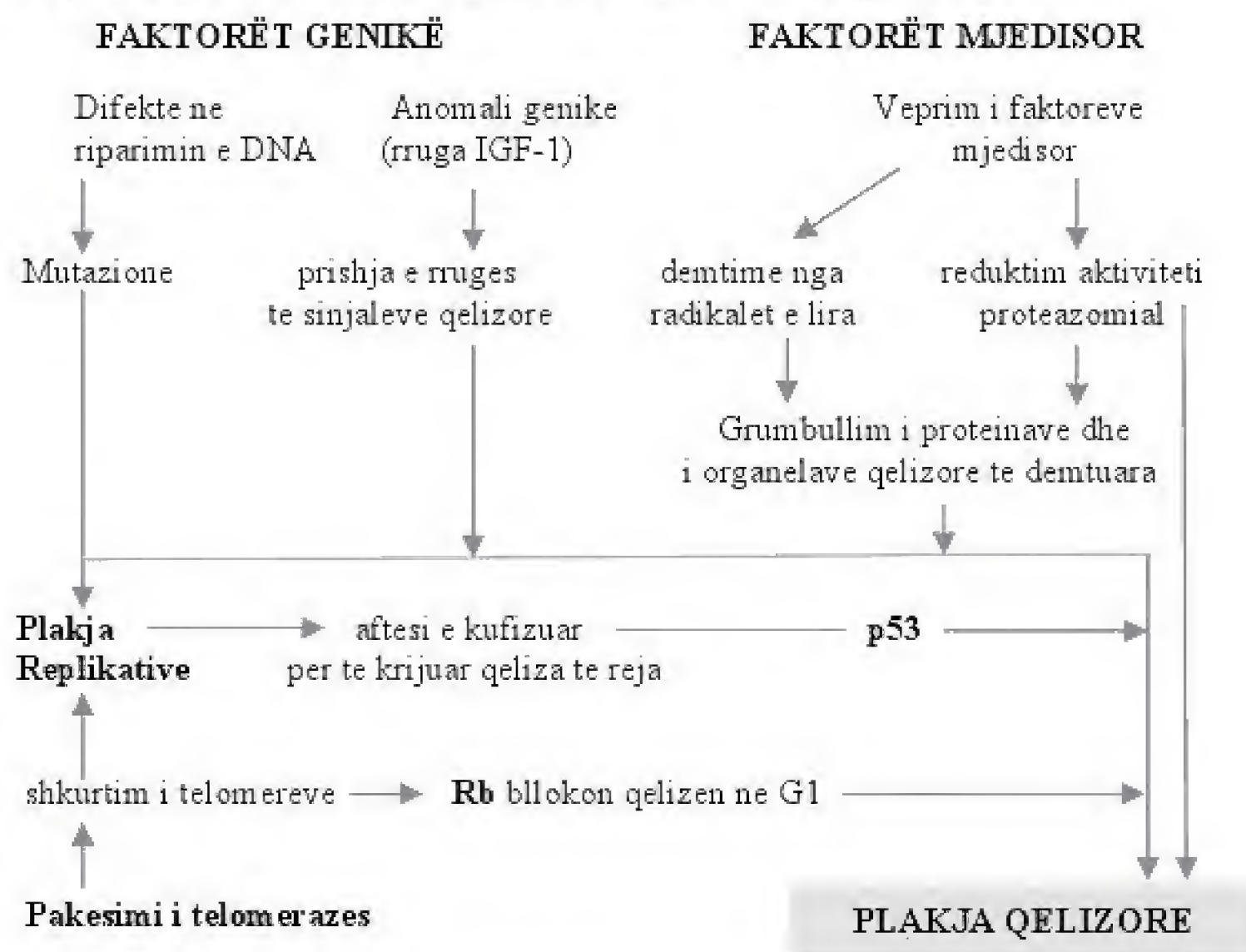


Fig. 2. 56. Mekanizmat e plakjes qelizore.

Telomeret janë struktura jo të qëndrueshme, gjithmone në gjendje dinamike e me ndryshim të gjatësisë së tyre. Modifikimet e telomerit në gjatësi, pakesimi i perberësve të tyre strukturalë, krijojnë pasoja në sjelljen e vetë qelizës. Funkzioni i telomereve është t'i ruajnë polet e kromozomeve, të kapin informacionet që arrijnë në sekuenca terminale të DNA, të shmangin dëmtimin e kromozomit, të pengojnë takimin e skajeve të kromozomeve ndërmjet tyre dhe kështu t'i mbrojnë nga degradimi. Në çdo proces replikimi, kromozomet humbin pjesë të vogla telomeri, sidomos në fazën S të ciklit qelizor, ku ndodh replikimi jo i komplet i qelizës. Nga humbjet që pësojnë telomeret, bëhen gjithnjë më të shkurtra (Fig. 2. 58), madje kur shkurtohen shumë, skajet e kromozomeve zbulohen dhe janë të pambrojtur, madje konsiderohen si DNA e dëmtuar, çka sinjalizon ndërprerjen e ciklit qelizor. Në çdo rrugë replikimi, telomeri humb pjesët skajore, që çojnë në shkurtrim dhe sa më shumë shkurtohen, aq më shumë kromozomet humbin iden-



titetin e tyre dhe qeliza behet e ngathet, dembele, humb aftesine te ndahet, pra plaket, bllokohet replikimi dhe ndodh suiçidi i programuar i qelizes.

Ne norme, ripertritja e telomerit eshte nen kontroll te enzimes ribonukleinike *telomeraza*, qe funksionon si kopjuese inverse. Gjatesia e telomerit ruhet, kur eshte i ndermjetesuar nga enzima telomeraza, e cila i shton nukleotidet skajore. Ky operacion perseritet disa here, duke shtuar çdo rradhe sekuencat me gjashte baza specifike ne skajet e telomerit. Kur telomeraza pakesohet, ristrukturimi i telomerit eshte defektuoz, genproteina Rb e bllokon qelizën ne fazën G1 te ciklit, duke e detyruar te shkoje drejt plakjes te pashmangeshme. Shkurtimi i vazhdueshem i telomereve, e kompromenton ciklin qelizor, e ne keto kushte aktivizohen gen-proteinat p53 dependente, qe e frenojne proliferimin defektuoz te qelizes, deri ne riparimin e demtimit. Kur proteina p53 nuk arrine t'i riparoje defektet e krijuara, atehere qeliza e lodhur shkon drejt vdekjes apoptozike.



Fig. 2. 57. Telomeri dhe telomeraza

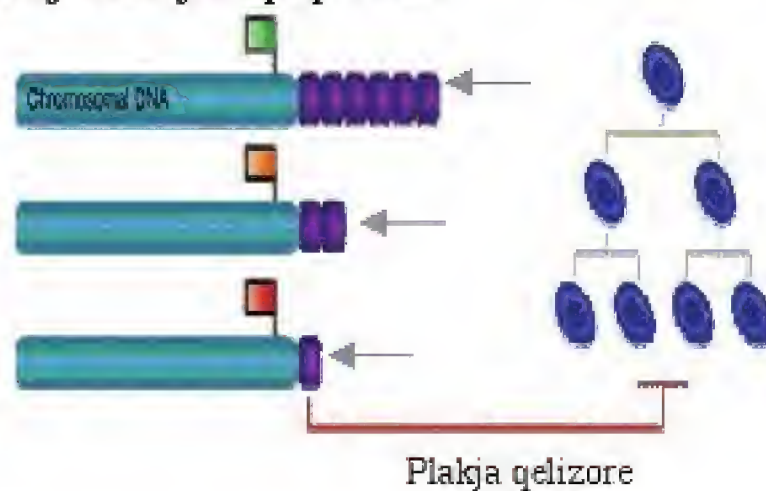


Fig. 2. 58. Mbetjet perseritese te telomerit

Pra, shkurtimi i telomereve funksionon si ore biologjike, qe numeron ndarjet e qelizes. Ne qelizat germinale, shkurtimi i telomerit parandalohet, ose me sakte mbrohet nga prania e qendrueshme e enzimes telomeraza, çka spiegon perse qelizat germinale replikohen ne menyre te vazhdueshme. Ne shume qeliza somatike telomeraza mungon, prandaj ato vuajne nga humbja progresive e telomereve dhe plaken shpejte.

Kur qeliza normale e ka enzimen telomeraza, atehere zgjatet ne menyre te konsiderueshme potenciali jetesor i saj. Aktiviteti i telomerazes mund te matet ne testikujt, ku spermatogoni, spermatidi dhe spermatozoidi kane telomeret me te gjate, ne krahasim me te gjitha qelizat e organizmit.

Roli i telomerazes eshte i dukeshem ne zhvillimin e disa indeve fetale, ne neoplazite malinje, ne semundjet me aktivitet replikativ te reduktuar te fibroblasteve etj. Ky mekanizem eshte me evident ne kulturat qelizore, ku popullata e qelizave, pasi ka plotesuar ciklin replikativ, plaket dhe pesone modifikime te telomereve ne fazen postreplikative. Pra, sistemi telomer-telomeraza luan rol te ne plakjen e qelizes dhe funksionon si ore biologjike per organizmin e njeriut.

**Demtimit metabolike dhe genike.** Jetegjatesia e qelizes ndikohet dhe nga ekuilibri i krijuar ndermjet demtimeve strukturale dhe metabolike, dhe me pergjigjen molekulare te zhvilluar si kunder reaksion. Demtimit nga faktoret e brendshem dhe te jashtem, ndikojne qe qeliza te ngadalsoje ritmet jetesore, madje sa te mos jete ne gjendje te riprodhohet. Shume demtime krijojne defiçit numerik, struktural e funksional te perberesve te qelizes. Nje grup metabolitesh normale te prodhuara nga fosforilimi oksidativ, i modifikojne proteinat, lipidet e acidet nukleike. Sasia e demtimit oksidativ, qe rritet me vjeterimin e organizmit, mund te jete nje komponent i rendesishem, qe i çon qelizat drejt plakjes, madje grumbullimi intraqelizor i lipofuscines eshte nje argument bindes. Zgjerimi i demtimit



oksidativ ndikohet dhe nga faktoret mjedisor si nga rrezatimi jonizues, nga ulja e aftësive mbrojtëse antioksidante (në mënyrë vitaminë E, glutathion peroksidazës etj).

Në mekanizmat e propozuara për të shpjeguar këtë kufi të zgjatjes së jetës së qelizes, është dhe dëmtimi në nivelin e lokusit gjenik, që kodifikon proteinat e domosdoshme për të korrigjuar mutacionet e vogla, që ndodhin gjatë jetës së qelizes, si geni p53 dhe enzimat riparuese të DNA. Megjithatë pjesa më e madhe e DNA së dëmtuar arrinë të merremetohet, disa dëmtime mbeten e grumbullohen, madje ndikojnë në plakjen e qelizes. Me këtë mekanizëm shpjegohet sindroma e Werner, ku në mënyrë të DNA-helikazës (proteine-enzima që vepron për dyfishimin dhe riparimin e DNA), provokon dëmtime të kromozomeve, krijon shkurtime të përshpejtuara të telomereve dhe plakje të parakoheshme të qelizave. Në citoplazmën e qelizes së plakur grumbullohen dhe dëmtimet e organelave, sidomos prishja e funksionit të proteozomeve, që janë aparati proteolitik që shërben për të eliminuar proteinat intraqelizore anormale.

## 2.9. DËMTIMET E LËNDËS NDËRQELIZORE

*“Është e bukur ajo që shikojmë, më e bukur ajo që njohim,  
por edhe më e bukur është ajo që e kishim injoruar”.*

Niels Stensen

Sistemi ndërqelizor i kudogjendshëm në organizmin e njeriut, përfaqëson një mozaik shtroje, një trinë të formuar nga rrjeta fibrash dhe lakuna me kufij, me përmbajtje e me shtratin e vet mbështetës, me lidhje të ndërsjellta të strukturave perberëse dhe me funksione të posaçme, që në kompleksin e vet përfaqëson stromën, apo indin bashkelidhës intersticial të organeve. Elementet ndërtimore të sistemit mezenkimal, janë të ndërlidhur e në bashkeveprim reciprok ndërmjet tyre dhe me qelizat parenkimatoze të indit. Në përberje të lëndës ndërqelizore marrin pjesë disa elemente 1. *strukturat fibrilare* (fibrat kolagene, elastike, retikulare), 2. *sistemi i membranave*, 3. *lenda fundamentale* (proteoaminoglikanet, glikoproteinat strukturale) dhe 4. *qelizat intersticiale*.

Fibrat dhe lenda fundamentale janë prodhime speciale të fibroblastit, që është qeliza themelore e sistemit ndërqelizor. Këto struktura (qelizat, fibrat, membranat bazale, shtroja ekstraqelizore me përberje molekulare komplekse), së bashku ndërtojnë shtratin mbështetës tridimensional të parenkimes organore, krijojnë ndarjet (apartamentet) indore, shërbejnë si mediator në aderencën e bashkeveprimin e qelizave parenkimale, përcaktojnë rezistencën, turnoverin dhe arkitekturën e indit e të organit. Kësisoj i ndërtuar dhe i emërtuar në mënyrë origjinale si indi bashkelidhës intersticial, krahas lidhjes fizike të elementeve perberës, zhvillon dhe funksione të specializuara si ato metabolike (shkëmbimi i lëndëve nutritive dhe eliminimi i kataboliteve); merr pjesë në krijimin e ekuilibrit hidroelektrolitik; lejon shtegtimin e qelizave të posaçme; kryen funksionet e filtrit selektiv për makromolekulat; influencën mitogenezën, morfogenezën dhe diferencimin qelizor; kryen funksione me natyrë mekanike, shërben si depozite minerale dhe energjitike.

Indi bashkelidhës, krijon dhe struktura të diferencuar, si format e indit kockor, indit kartilaginoz, dentinën, tendinet, ligamentet, indin fascial etj. Njëkohësisht ky mjedis shërben si ind bujtës, organizues dhe realizues i funksioneve biologjike me komplekse si ato mbrojtëse kundër agjentëve agresiv (reaksionet inflamatorë dhe imunitare), merr pjesë në proceset rigjeneruese e riparative të indeve



te demtuara. Sistemi nderqelizor, stroma, apo intersticiumi, nuk eshte vetem nje karkasë mbeshtetese e parenkimes se organeve, nuk eshte nje sistem i mbyllur, por perben nje kompleks anatomo funksional te specializuar, qe eshte pjese integrale e strukture dhe funksionit te organeve, qe realizon aktivitete me rendesi jetesore, si dhe merr pjese ne lindjen, ecurrine dhe perfundimin e semundjeve.

Interstici kryen aktivitet kimik e mekanik, por ndikon dhe mbi aktivitetet biokimike te qelizave, duke bashkevepruar me membranat plazmatike. Nga kompleksiteti qe i karakterizon, strukturat perberese te sistemit nder-elizor, formojne nje ambient me funksione te plota, qe nderhyne ne patologjite e lengjeve (uji dhe elektrolitet), te lendes fundamentale, te membranave bazale, te fibrave nderqelizore, implikohet ne proceset inflamatore, ne imunitet dhe ne neoplazite. Keto struktura jane pergjegjese per shfaqien e patologjive me karakter hereditar, ose te fituara dhe ne procesin e plakjes. Gjate ndryshimeve sasiore dhe cilesore te ketij mjedisi, pra kur makromolekulat, qelizat dhe shtroja nderqelizore lendohen, do te prezantohen me nje kompleks demtimesh te mirfillta dhe tipike per intersticin.

### 2. 9. 1. Vështrim i shkurtër anatomo-funksional

Kufijt e intersticiumit jane te spikatur nga nje kompleks membranash bazale, qe pavaresisht nga shperndarja e tyre e parregullt, e ndajne dhe e kufizojne kete mjedis te shtire, duke i amballazhuar ne paketa qelizat parenkimatoze dhe duke krijuar njesite anatomo-funksionale te indit si segmentet, lobulet, lobet, acinuset. Shembull tipik i ndertimit dhe i kufizimit te sistemit intersticial, jane mjediset mesangiale te glomerulit, hapsirat portobiliare te melçise, derma, ku nga nje ane eshte membrana bazale mbeshtetese e epidermes, ndersa ne thellesi jane membranat bazale te kapilareve, qe kufizojne mes tyre nje ambient te bollshem indi bashkelidhes. Ne perberje te indit bashkelidhes stromal apo nderqelizor, marrin pjese elementet strukturale te ketij mjedisi (elementet fibrilare dhe qelizat), qe notojne ne lenden fundamentale e rrethohen nga uji dhe elektrolitet, ku keto dy te fundit jane te pa dukeshme ne mikroskop fotonik. Ne ndertimin e sistemit nderqelizor marrin pjese disa komponente:

#### **Shtroja ndërqelizore.**

Eshte nje kompleks makromolekular, i perbere nga tre elemente ndertimore: *perberesi koloidal, proteinat e adezionit qelizor dhe grupi i glikoproteinave strukturale.*

**Perberesi koloidal**, perfaqeson nje ekuilibër te paqendrueshem te gjendjes sol-xhel, me pamje amorfe, homogjene, teper hidrofile, e ngjyrosur dobet me eozine, qe shperndahet ne trajta te çrregullta ndermjet lakunave, te krijuara nga strukturat fibrilare, qelizat dhe membranat bazale te ketij mjedisi. Bazuar ne keto karakteristika, kjo perberje eshte perkufizuar substanca fundamentale, ose lenda e pa figuruar nderqelizore. Perberesit kryesor jane proteoglikanet, nje klase makromolekulash sulfat, qe kane ne strukture nje berthame proteinike me të pakten nje varg glikozaminoglikanesh (GAG), me te cilen lidhet ne menyre kovalente. Grupe te ndryshem glikozaminoglikanesh si acidi hialuronik, heparina, kondroitinsulfati, dermatan sulfati, kondratin sulfati, keratin sulfati etj, marrin pjese ne interferencen e lendeve dhe rregullimin e permeabilitetit te mjedisit intersticial. Proteoglikanet formojne substancën fundamentale amorfe, qe mbush mjedisin ndermjet strukturave fibrilare dhe elementeve qelizore dhe qe shperndahet gjate proceseve te hidratimit duke zhvilluar funksionet e filtrit. Per te shikuar proteoglikanet ne mikroskop fotonik, fetat indore ngjyrosen me blu toluidine e Alcian blu, qe krijojne reaksione metakromatike.



**Proteinat e ngjitjes qelizore.** Emërtohen dhe CAM (Cell Adhesion Molecule), ku përfshihen imunoglobulinat CAM, kaderinat, integrinat dhe selektinat, që vendosen në sipërfaqen e membranave qelizore, ku funksionojnë dhe si receptore. CAM mund të lidhen me molekula homologe, ose të tjera, duke siguruar lidhjen ndërmjet qelizave të njëjtit tip ose të tipave të ndryshëm. Kaderinat implikohen në ndërveprimin e qelizave të njëjtit tip dhe kalcium-dipendente, ndërsa familja e imunoglobulinave CAM, lidh si qelizat homotipike dhe heterotipike. Integrinat marrin pjesë në ngjarjet, që realizojnë ngjitjen qelizore, kështu lidhin proteinat e shtrojes ndërqelizore me fibrinoktinen e lamininën dhe ndërmjetësojnë ngjitjen e qelizave me shtrojen dhe me vetë proteinat e ngjitjes qelizore, e kështu vendosin kontaktet qelize-qelize. Kaderinat dhe integrinat, nëpërmjet aktinës e filamentëve intermediarë intracitoplazmike, lidhin sipërfaqen qelizore me citoskeletonin.

**Glikoproteinat strukturale.** Përfaqesohen nga dy përberes, fibronektina dhe laminina.

*Fibronektina* është glikoproteine me peshë molekulare të madhe, me strukturë konsistente e formuar nga dy nën-njësi proteinike identike, të kopjuara nga një gen i vetëm, secila me peshë molekulare rreth 250 KD e të bashkuara ndërmjet tyre në njërin skaj me lidhje dy sulfurike. Rreth 5 % e peshës së fibronektinës, përbehet nga karbohidratet. Fibronektina sintetizohet nga fibroblasti e pasi sekretohet në mjedisin ekstracelular, lidh sipërfaqen qelizore me kolagenin, fibrinën, heparinën, acidin hialuronik e aktinën, duke kontribuar në aderencën, levizjen dhe migrimin e qelizave. Kjo glikoproteine shtohet gjatë embriogenezës dhe në reaksionet imune, si p.sh gjatë hipersensibilitetit të vonuar.

*Laminina*, është një kompleks glikoproteinik i madh, me strukturë kuaternare të kryqëzuar, i sintetizuar nga varietete të ndryshme qelizash, e cila depozitohet dhe bën pjesë në ndërtimin e membranave bazale, ku përben lamina lucida. Në aspektin struktural, tre vargjet polipeptidik glikozilate me lidhje disulfurore (A, B1 e B2), janë të kopjuara nga tre gene të ndryshëm dhe depozitohen vetëm në membranat bazale, ndërsa në muskujt, laminina prezantohet në formën e merozines (peptidi A) dhe në ndërlidhjet neuromuskulare në formën e S-lamininës (peptidi B). Përberesi peptidik i glikoproteinave që marrin pjesë në strukturën e lamininës, përkon me acidin aminodikarboksilik, që ka veti të ngjyroses në mënyrë demonstrative me reaksionin e P.A.S.

#### **Strukturat fibrilare.**

Përberesit fibrilar të mjedisit ndërqelizor janë familja e fibrave kolagene dhe fibrat elastike, që formohen in locus nga proteinat e sintetizuara dhe të sekretuara në këtë mjedis nga fibroblastet.

- **Kolageni**, ose me sakte kolagenet, përfaqësojnë një familje fibrash multigjenike të tipit të skleroproteinave ose të glikoproteinave të patreteshme, që janë të forta, rezistente në tërheqje, fare pak elastike, që hidrolizohen nga pepsina e kolagenaza të tjera si streptolizina dhe papaina. Ky grup fibrash proteinike është më i komuni i organizmit të njeriut, ku përben 25 – 30 % të proteinave të trupit dhe formon shtratin ndërqelizor të indeve. Organizmi i njeriut e ruan ekuilibrin e fibrave kolagene nëpërmjet biosintezës dhe zërthimit të tij. Sintetiza e kolagenit realizohet në fibroblaste (ribozomet e retikuli endoplazmatik) dhe sekretohet jashtë qelizës, ku pasi shkeput peptidet terminale (nga prokolagenpeptidaza), formon kolagenin nativ. Polimerizimi linear dhe agregimi lateral në tufa të kolagenit, realizohet jashtë fibroblastit. Ky mekanizëm deshmon se fibrat e verteta të kolagenit formohen në mjedisin ndërqelizor, ku ndërthuren duke krijuar shtratin e indit bashkelidhes.



Nje ndryshim tjeter struktural i kolagenit jasht fibroblastit, eshte oksidimi i lizines nga enzima lizinoksidaza, proces, qe çon ne krijimin e lidhjeve tertshore ndermjet molekulave fqinje te tufes, duke i dhene rezistencen mekanike fibrave te kolagenit. Ne se organizmi i njeriut nuk do te permbante kolagenin, trupi i tij do te reduktohej ne nje sferë pastoze qelizash te nderlidhura mes tyre vetem nga fije neuronesh. Njesia themelore e strukture se kolagenit eshte molekula polipeptidike e tropokolagenit, qe ka formen e nje purteke me permasa  $300 \times 1.5 \mu$ . Kolageni formohet nga tre vargje polipeptidike te gershetuara ngushtesisht ndermjet tyre ne formen e nje helike sinistroze (vargu alfa). Deri tani jane identifikuar 29 vargje alfa, te kodifikuara nga 31 gene, qe i perkasin 12 kromosomeve te ndryshem. Ne strukturen e kolagenit eshte evidencuar prania e nje glicine ne çdo tre aminoacide, sipas formule  $G+X+Yn$ , ku G eshte glicina, ndersa X e Y, tregojne shpeshesine e prolines e te lizines. Nga mundesite e kombinimit te ketyre tre elementeve mund te rrjedhin mbi 100 molekula kolageni, por vetem 18 prej tyre jane aktualisht te identifikuara.

Ne baze te perberjes biokimike te vargut, njihen 5 tipa fibra kolageni bazë, ku tipat I, II, III, V, XI (kolagene fibrilare) jane te pranishem ne shtrojen nderqelizore ne forme fibrilesh, ndersa tipat IV, VI, kane trajte materiali amorf, te perzier me substancat e pafiguruara te shtrojes nderqelizore, ku formojne nje trinë te imet ne kete mjedis. Fibrat kolagene jane rezistente ndaj tretjes enzimatiqe, por kolagenaza e fibroblastit, e makrofagut, e neutrofil, e qelizave sinoviale dhe e disa qeliza epiteliale, e zberthen kolagenin, pasi e ka keputur tropokolagenin ne dy fragmente te pabarabarta, te cilat me pas zberthehen lehte nga proteazat e tjera. Kolagenaza eshte e pranishme ne qelizat ne formen joaktive (prokolagenaza), por jasht qelizes aktivizohet dhe merr pjese ne zberthimin e kolagenit ne rrethana e rimodelimit fiziologjik te indit, por dhe ne rimodelimin patologjik, qe zhvillohet gjate inflamacionit dhe ne proceset e riparimit te indeve.

- **Fibrat elastike**, sintetizohen nga fibroblastet dhe perfagesojne skleroproteinat e ndertuara nga dy komponente proteinike, pjesa me e bolleshme elastina (pamje amorge ne mikroskop elektronik) dhe rrjeta e mikrofibrilive elastik periferike, e perbere nga nje glikoproteine specifike. Fibrat mature te elastines ndertohen nga nje varg polipeptidik, i quajtur tropoelastina (P.M 70 kD), e cila formon lidhje kovalente te kryqezuara, e kur del jasht qelizes polimerizohet ne elastine. Me qe eshte shume hidrofile dhe nuk ka ura dysulfurore, lidhjet interpolimerike realizohen me dezmozinen dhe izomerin e saj izodezmozinen. Me dezmozinen lidhen 2-4 molekula tropoelastine, qe se bashku formojne fibren elastike.

Ne mikroskop elektronik, fibrat elastike kane pamje strukturash mikrofibrilare me diameter  $110 \text{ \AA}$ , te zhytura ne nje substance amorge proteinike, qe eshte elastina. Rrjeti periferik i mikrofibrileve strukturale, te njohura me emertimin fibrotubuj, jane te perbera nga glikoproteina elektronegative, nder te cilat me e njohura eshte fibrilina, qe lidhet me elastinen, me funksion te orientoj molekulat e elastines. Fibrat elastike mund te zgjaten si llastik disa here me shume se sa gjatesia e tyre e te rikthehen perseri ne nivelin normal.

Elastina ka gjyesemjeten me te gjate nga te gjitha strukturat e tjera te organizmit te njeriut, aq sa e kalon periudhen e jetes se individit, madje mbetet dhe pas vdekjes te individit, por nje seri elastazash te prodhuar nga bakteriet, nga neutrofilet dhe nga makrofaget, arrijne t'i degradojne lokalisht fibrat elastike, si psh gjate inflamacionit. Semundja tipike e degradimit te fibrave elastike eshte emfizema e mushkerive.

- **Fibrat retikulare**, perbehen nga fibrile te holla kolageni te tipit III, qe bashkohen nga nje proteine strukturale, qe eshte konsideruar materiali çimentues



interfibrillar, e cila percakton çilesitë histokimike të këtyre fibrave. Për të parë fibrat retikulare, përdoren teknikat e imprenjimit me kriprat e argjendit.

### **Elementet qelizore.**

Aktivitetet fiziologjike dhe kompleksi i mekanizmave morfopatogenetikë, që ndërhyjnë në zhvillimin e dëmtimeve të sistemit ndërqelizor, janë të qeverisura nga dy grupe qelizash:

**Fibroblasti**, është qelize e vogël, mononukleare, me forme të parregullt, kryesisht boshtore, pa nderlidhje me membranën bazale, por si në të gjitha qelizat e tjera, membrana qelizore përmban glikokaliksi në faqen e jashtme. Berthama ka formë elipsoidale, me një nukleolë; ka aparat Golxhi të bollshëm, pak lizozome, pak mitokondre, por retikul endoplazmik të zhvilluar dhe filamente vimentine. Fibroblasti është qeliza qendrore e indit intersticial, që sintetizon e kontrollon sasinë dhe çelësinë e strukturave fibrilare (fibrat kolagene dhe elastike), prodhon glikosaminoglikanet dhe glikoproteinat e strukture.

**Qeliza endoteliale**, krahas shumë funksioneve si qeliza themelore, që tapetizon teresisht shtratin vaskular, është dhe qeliza roje që kontrollon mjedisin ndërqelizor. Në kushte normale, këto qeliza lejojnë kalimin e ujit dhe të elektroliteve, ndërsa gjatë proceseve patologjike favorizojnë kalimin dhe të proteinave, të fibrinogjenit, të imunoglobulinave etj. Disa nga këto substanca e kapërcejnë mjedisin ndërqelizor, të tjerat mbeten të burgosura e depozitohen në shtrojen e saj, ose fagocitohen e eliminohen nga grupi i qelizave të specializuara. Pikat e lidhjes të dy qelizave endoteliale, janë vendkalimi për qelizat e gjakut, që për motive të ndryshme e braktisin këtë mjedis e mbledhen në shtrojen ndërqelizore. Në këto nivele shfaqen dhe qelizat neoplazike malinje gjatë zhvillimit të metastazave.

### **Membrana bazale.**

Membrat bazale janë diferencim laminar i shtrojes jashtëqelizore, që ndane e kufizon strukturat indore, pra është një strukturë e specializuar, që mbështjellë grupe qelizash, që sa i ndane, po atë dhe i nderlidh me vetë shtrojen ndërqelizore. Pra indet kanë një membranë bazale e veçantë, që i grumbullon, apo i paketon qelizat në bashkësi indore e organore, si p.sh qelizat epiteliale (përjashtojmë hepatocitet dhe qelizat nervore); Disa grupe qelizash, p.sh miofibroblasti, qeliza endoteliale, janë të mbështetura mbi një membranë bazale jo komplete.

Membrana bazale është një pllakë veshëse, me trashësi rreth 1 mikron, me përmbajtje të lartë polisaharidesh (PAS +), e cila në mikroskop elektronik paraqitet me shtresëzim të dyfishtë, njëra e brendshme, e quajtura lamina lucida (e ndritshme), me strukturë të rralluar, që veshtron në drejtim të qelizave (ku mbështeten qelizat) dhe shtresa e jashtme, e quajtur lamina densa (me strukturë kompakte), që veshtron për nga shtroja ndërqelizore. Në disa inde, si në glomerulin e veshkës, në alveolat e mushkerive dhe në pleksin korioid, membranat bazale të endotelit dhe epiteliale ndertohen me tre shtresa, një qendrore dense e dy të tjerat me strukturë të rralluar, njëra e jashtme dhe tjetra e brendshme.

Në ndërtimin biokimik të membranave bazale, marrin pjesë dy grupe strukturash: a. elementet intrinseke: kolageni IV, laminina, entaktina e heparinosulfat-proteoglikani; b. elementet ekstrinseke: kolageni V e fibronektina.

Në faqen qelizore të membranës bazale, ndodhet glikokaliksi, një kompleks polisakaridik, që lidhet në mënyrë kovalente me glikolipidet dhe glikoproteinat intrinseke të vetë membranës. Glikoproteinat strukturale, në korespondencë me hemodezmomet, formojnë filamentet ankoruese, që janë tipike për qelizat e epidermes. Në faqen që veshtron nga shtroja, membrana bazale lidhet me kolagenin fibrilar nëpërmjet fibronektinës dhe kolagenit V. Lidhja e heparinosulfat-proteoglikanit me membranën bazale, nga pikëpamja funksionale, përfaqëson stru-



kturen që realizon filtrin. Kesisoj, në glomerul, membrana bazale lejon kalimin e ujit dhe të elektroliteve, por pengon kalimin në hapsirat kapsulare të proteinave serike anionike. Gjate nefrozës lipoidike, limfokinetat e prodhuara nga limfocitet T të aktivizuara, me aktivitet specifik endoglikozidazik për heparinosulfatin, veprojnë dhe i çdukin heparinosulfatproteoglikanet, kesisoj prishet permeabiliteti i membranes, duke u shprehur me proteinuri masive. Në sajë të cilësive biokimike dhe të rezistencës fizike në tërësi, membrana bazale kryen dhe funksione mekanike e mbështetës për qelizat, me të cilat bie në kontakt dhe krijon ngjitje specifike, nëpërmjet disa trakteve membranore të quajtura hemidezmozome.

Pra si kuptohet, mjedisi nderqelizor nuk është i izoluar, nuk është një suport i mbyllur, nuk është dhe i pavarur, përkundrazi, funksionon në kompleksitetin e tij dhe për shkëmbimin e lendeve ndërmjet mjedisit të brendshëm me mjedisin e jashtëm dhe anasjelltas.

### 2.9.2. Dëmtimet e lëndës fundamentale ndër qelizore.

Përfshihen një varg dëmtimesh të mërfillta, që ndeshen në disa gjendje dhe procese patologjike të veçanta, duke u shprehur me lëndimin e vuajtjen e lëndës fundamentale të pafiguruar, që noton në mjedisin bashkelidhës nderqelizor.

#### Keputja e tendinit.

Është quajtur dhe "*ruptura spontanea*" e tendinit, pasi ndodh papritur, në mënyrë brutale dhe zakonisht pa shenja pararendëse. Ndeshet shpesh në sportistë e në punëtorët që përdorin intensivisht çekiçin pneumatik. Preferon në mënyrë të zgjedhur tendinin e Akilit, por dhe tendinet e muskulit dy krerësh të krahut, apo-neurozen e muskulit të drejtë të barkut dhe vete apo-neurozen e barkut.

Dëmtimet e mërfillta të tendinit të keputur, shkaktohen nga depolimerizimi i substancës fundamentale të pafiguruar, që shprehet me shqyerjen e keputjen dhe të strukturave fibrilare ndërtuese të tendinit. Nga keto ndryshime, dëmtohen glikosaminoglikanet dhe glikoproteinat e struktura, që shndërrohen nga gjendja xhel në sol, duke u grumbulluar ndërmjet lakunave fibrilare dhe pasi bashkohen ndërmjet tyre, formojnë liqej të shumta mase homogjene të qullët. Keto dëmtime krijohen në skajet e fiksimit të tendinit me kockën dhe nga ndryshim i përberjes strukturale, përfundojnë me keputjen jo të plote të tendinit.

Mikroskopikisht, shihen lakuna të shumta të zgjeruara, të mbushura me lende homogjene, me tipare metakromatike me blutoluidine. Në brendësi të lakunave janë fragmentet fibrilare të nekrotizuara dhe copa fibrillesh të padëmtuara.

#### Degjenerimi mukoid.

Disa nga indet si tendinet, paretet e jashtme të vaginës të tendineve, apo-neurozat, ligamentet, derma, paretet e enëve të mëdha të gjakut etj, pesojnë dëmtime lokale të tipit degenerativ të lëndës bazale. Në keto raste kemi grumbullimin e glukoaminoglikaneve nga mbiprodhimi i tyre, por dhe kur ulet shpërberja, çka çon në shtimin në mjedisin nderqelizor të këtyre lendeve. Në të dy rrethanat, keto lende degjenerojnë dhe mbeten të bllokuara në mjedisin nderqelizor, si një material i ngjashëm me mukusin (emertimi - mukoid).

Makroskopikisht, zonat me grumbullim të glukoaminoglikaneve në zgavra unike ose të shumta, me konsistencë viskoze dhe pamje bardhoshe.

Në ekzaminimin mikroskopik, hapsira stromale është e mbushur me material homogjen (jo qelizor), strukturat fibrilare janë të shkrira e kanë ulje të ngjyres-hmerise me teknikat tradicionale (roze të zbehtë me eozine-hematoksiline). Keto materiale mukoidë, kanë cilësi të ngjyresës të një përzierje elementesh të pafiguruar të lëndës nderqelizore, me veti metakromatike, sidomos në ngjyrimet me blutoluidinë. Patologji të shpeshta të degjenerimit mukoid janë:



- *Pseudokista sinoviale*, është dëmtim degenerativ i sinovialeve, që rrethohet nga proliferimi i stromës, duke i dhënë forme kiste, e cila zakonisht paraqitet si fryrje sferike, e kufizuar, e padhimbeshme, e përqendruar në shpinën e dorës, ose në artikulacionet e falangave terminale etj.



Fig. 2. 59. Hernia e diskut vertebral.

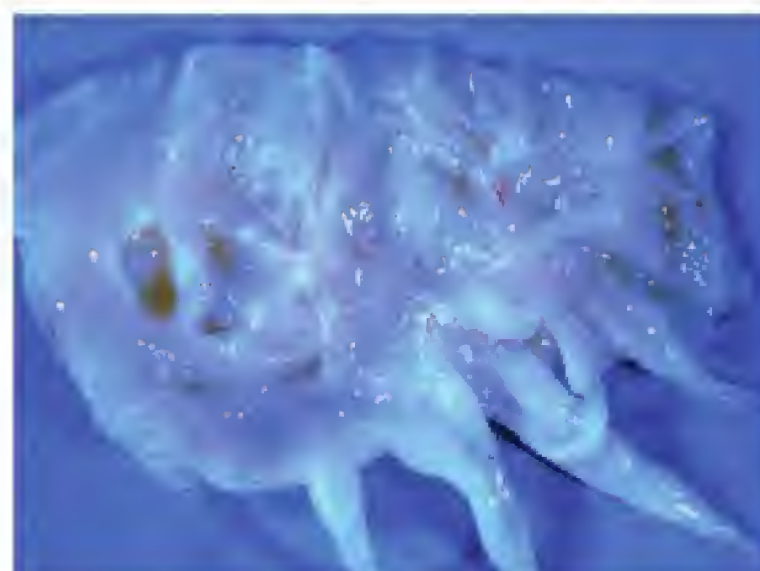


Fig. 2. 60. Degjenerimi miksomatos i v. mitrale.

- *Degjenerimi mukoid i diskut intervertebral*. Në ndërtimin e diskut intervertebral marrin pjesë dy perberës: berthama pulpoze (indi kartilaginoz), që është e mbingopur me ujë dhe nga shtresa e fibrave kolagene, që rrethojnë dhe e mbesh-tjellin diskun. Tufat e fibrave kolagene gershetohen në forme rrethore e gjatesore dhe lidhin mes tyre dy trupat vertebral. Kur fibrat kolagene pesojnë degjenerim mukoid, strukturat rrethuese dobësohen, aq sa favorizojnë daljen e berthamës pulpoze. Dalja e diskut nga foleja, shkakton hernie diskale (Fig. 2. 59).

- *Miksedema*. Termi miksedema i atribuohet hipotiroidizmit në insuficiencën e rende të tiroides, që verifikohet si në moshat e feminise ashtu dhe në të rritur. Shenjat e miksedemes së përgjithëshme shprehen me trashje mukoide të dermës (behët pastoze), fytyra fryhet, gjuha trashet. Krahas shenjave klinike nga çrregullimet hormonale, ndeshet degjenerimi mukoid i indit bashkelidhës ndërqelizor i shprehur me miksedema peritibiale e kufizuar dhe me kista mukoide të meniskut të gjurit etj. Degjenerimi mukoid prek dhe shtresën e mesme të aortës, ku ndodh zhdukja e fibrave elastike, çka perfundon me formimin e aneurizmave dhe çarjen e tyre nga nekroza kistike. Te njëjtat dëmtime zhvillohen në valvulat mitrale, ku krijohet pamja e degjenerimit miksomatos të mitrales (Fig. 2. 60).

Mikroskopikisht shihet fryrje e miofibrileve, humbje e striatures, të shoqëruara me enjtje të intersticiut dhe grumbullim të glikoaminoglikaneve. E njëjta përmbajtje mukoide shihet dhe në hapsirën perikardiale. Dhe stroma e muskulatures të skeletit ka dëmtime të njëjta me të miokardit.

- *Degjenerimi mukoid i tumoreve*. Në shumë tumore solide, kryesisht mezenkimale, si rezultat i alteracioneve hemodinamike (iskemia), ndodhin dëmtime vatrore të karakterit mukoid të stromës.

#### **Mukopolisaharidozat.**

Jane një grup sëmundjesh lizozomiale, me karakter hereditar, ku mungesa gjenike e enzimave specifike në lizozome, pengon metabolizmin e glikozaminoglikaneve. Keto makromolekula, pasi mbarojnë ciklin biologjik, në vend që të perthithen, të zberthehen e të eliminohen, mbeten të tilla, duke u grumbulluar në lizozomet sekondare. Në këtë proces implikohen qelizat e mjedisit ndërqelizor, si fagocitet mononukleare, qelizat endoteliale, qelizat e muskulatures së lemuar, kondrocitet, osteocitet dhe qelizat e melçisë. Difekti enzimatik pengon katabolizmin e glikozaminoglikaneve, që grumbullohen duke u shprehur me pasojë mbi fibrat elastike e kolagene, si dhe krijojnë degradimin e substancës fundamentale



te pafiguruar. Nga keto ndryshime prishet organizimi jashtëqelizor i strukturave fibrilare (kolagene, elastike), ndersa qelizat zmadhohen, citoplazma mbushet me vakuola te vogla, te shumta, qe jane metakromatike me blutoluidinë. Ne mukopolisaharidozat perfshihen disa sëmundje:

**Sëmundja e Hurler-Pfaundler.** Eshte sëmundje me natyre hereditare, e karakterizuar me grumbullim intraqelizor te glikozaminoglikaneve (ne lizosome). Ne themel te sëmundjes eshte nje defekt enzimatik, qe kompromenton fibroblastet, qelizat endoteliale, qelizat muskulare te lemuara te eneve te gjakut dhe qelizat neuronale. Zemra eshte organi i preferuar ne kete sëmundje. Zemra zmadhohet e peson demtime valvulare, te shprehur me edeme dhe fibroze nodulare te buzeve, qe imitojne endokarditin fibroblastik.

Histologjikisht, stroma dhe qelizat mbushen me glikozaminoglikane, qe krijojne nje shembelltyre tipike vakuolare, P.A.S positive e metakromatike ne ngjyrimin me blu toluidine. Qelizat e mbushur me glikozaminoglikane, gjenden ne endokardin valvolar e parietal, ne paretin e arterieve koronare (krijojne ngushtim te lumenit), ndersa ne intersticiumin miokardial, shoqerohen me fibroza vatore.

Forma klasike e sëmundjes quhet *Gargolizem*, emertim i perdorur per te pershkruar ngjashmerine, qe ka fytyra e individit te prekur nga kjo sëmundje, me figurat groteske te vendosura ne fasaden e katedrales gotike Notre Dame te Parisit. Kjo analogji lidhet me faktin se, keta te semure, kane ndryshime te skeletit, qe shprehen me koken e madhe, ballin te dalë, hunden te shtypur, buzet e fryra, makroglosi, hipertrofi te gingivave dhe shtat te shkurter e te deformuar.

**Sëmundja e Hunter**, eshte e ngjashme me sëmundjen e Hurler-Pfaundler, por ndryshon nga ajo vetem ne aspektet e prognozes e te karakterit te transemitimit hereditar, ndersa kuadri morfologjik eshte i njejte. Ne kete sëmundje ndodh shtimi i glikozaminoglikaneve, qe grumbullohen ne stromen e indit e ne citoplazmen e qelizave, si te fibroblasteve, te qelizave endoteliale, te qelizave te muskulatures se lemuara te eneve te gjakut. Nje tipar dallues eshte grumbullimi i ketyre qelizave ne derme, ku marrin trajte nyjesh te prekshem.

**Ne grupin e mukopolisaharidozave** perfshihen dhe sëmundje te tjera si sindromat e Scheie, te Hurler-Scheie, te Sanfilippo etj, qe kane te njejten natyre e te njejtat mekanizma morfopatogenetike si sëmundjet e siper pershkruara.

Diagnoza e mukopolisaharidozave bazohet ne kliniken, ne morfologji dhe ne studimet histokimike e biokimike, per te identifikuar tipin e enzimes.

### 2. 9. 3. Dëmtimet e fibrave ndërqelizore.

Strukturat fibrilare te mjedisit nderqelizore (fibrat kolagene, elastike dhe retikulare), perfshihen ne nje varg patologjishe, me demtime te mirfillta tipike.

#### **Fibroza dhe skleroza.**

Perfaqesojne dy demtimet themelore te indit bashkelidhes nderqelizor, qe shpesh prezantojne stadin e fundit te ecurise te nje numeri te madh procesesh patologjike. Sipas kuptimit etimologjik *fibroza* shpreh hiperplazine e indit bashkelidhes nderqelizor, nga proliferimi i ekzagjeruar i fibroblasteve e per rrjedhoje dhe nga prodhimi i tepert i kolagenit dhe fibrave elastike, te cilat shoqerohen me prani relative fibrocitesh. Termi *skleroza*, perkufizon forcimin patologjik te indit, i cili me pare ka pesuar fibrozë (greq: scleros – i forte). Ne ndertimin e sklerozes marrin pjese fibra te shumta kolagene, çka do te thote se fibroza perben substratin histologjik te sklerozes, ndersa skleroza eshte shprehja makroskopike e fibr-ozes. Keto dy terma shpesh here konsiderohen sinonime, madje perdoren dhe si term i unifikuar fibroskleroza (Fig. 2. 61, Fig. 2. 62).



Mikroskopikisht, fibroskleroza ka shembelltyre tipike: është e varfer në qeliza, ndër të cilat shihen pak fibroblaste, por është e pasur në fibra kolagene, që vendosen në tufa të dendura, të çrregullta, të gershetuara mes tyre, duke krijuar të quajturën fibroza kolagenike. Dëmtimet fibrosklerotike janë të varfëra me enë gjaku. Në rastet kur në fibroze mbizoteron proliferimi i fibroblasteve, emërtohet fibroza fibroblastike. Nuk përjashtohen rastet, që në strukturat fibrosklerotike të depozitohen dhe substanca të ndryshme si hemosiderina, që depozitohet ndërmjet fibrave kolagene dhe në citoplamen e makrofageve; apo kriprat e kalciumit, që vendosen në stromën fibrotike. Strukturat fibrosklerotike mund të përmbajne dhe depo kriprash minerale të karbonit, të silicit, të azbestit etj. Sipas shtrirjes në organe, fibroskleroza ndahet në disa forma:

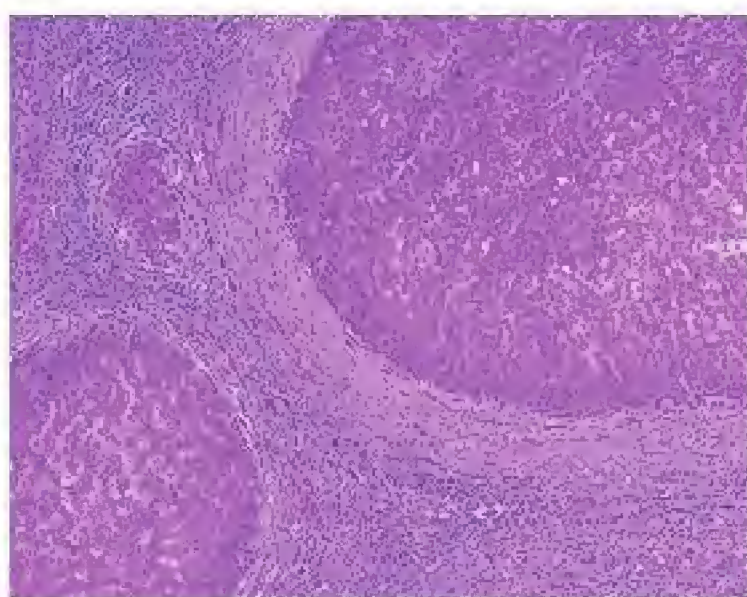


Fig. 2. 61. Fibroskleroza perilobulare në cirozen e mëlçisë.

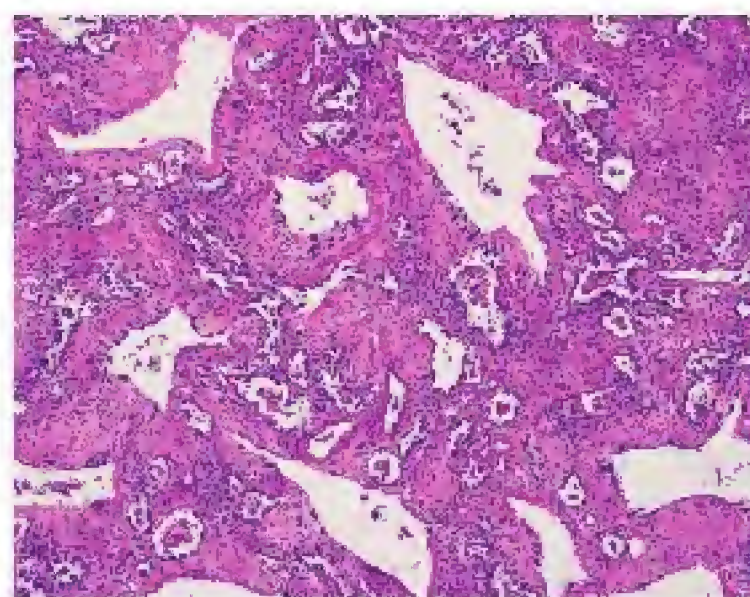


Fig. 2. 62. Fibroskleroza pasinflatore në septet nderalveolare të mushkerisë.

**Fibroskleroza sistemike**, e pushton dhe e zgjeron intersticiumin e organeve e për rrjedhojë shtyp qelizat parenkimatoze, ndërsa kur shtrihet në rajone të gjera e të pazakonta, shprehet me ndërlikime në organet kufitare, si ndodh me fibrozin idiopatik retroperitoneal të Ormond, e cila karakterizohet me proliferim të lokalizuar ose difuz të fibroblasteve në rajonin retroperitoneal, e shoqëruar dhe me infiltrim elementesh limfoplazmocitar. Kur fibroza është e shtrirë në mediastinin e pasëm dhe shoqërohet me troiditin e Riedel dhe kolangitin sklerotizant, quhet fibroskleroza multifokale idiopatik sistemike.

**Fibroskleroza inkapsulante**, zhvillohet në kapsulën e organeve, ku shprehet me dëmtime vatrore, madje dhe të gjera nenkapsulare, si në kapsulën e mëlçisë, në pleur, ose në kapsulën e shperetkës. Në përberje të këtyre dëmtimeve, krahas fibrave kolagene, shihen fibrat retikulare (janë elemente strukturale të kapsulës të organit), të cilëve u shihen depozitime të gjera hialine, duke krijuar një kompleks dëmtimesh të gjera, si p.sh në kapsulën e shpenetkës, që përfaqëson perisplenitin sklerohialin, ose në kapsulën e mëlçisë (perihepatiti sklerohialin).

**Fibroskleroza disekante (mutilante)**, zhvillohet kur proceset fibrosklerotike zëvendësojnë parenkimin që është shkatërruar me për nga procese patologjike. Në keto rrethana, defekti i ndor mbushet nga proliferimi i fibroblasteve të stromës. Fillimisht proliferimi fibroblastik dhe mbiprodhimi i kolagenit e zmadhon organin, por më pas, kur fibroza shndërrohet në skleroze, indit zvogëlohet e deformohet (cirroza e mëlçisë dhe nefroskleroza). Dëmtimet fibrosklerotike, një herë të shfaqura mund të mbeten të qëndrueshme, por shpesh vazhdojnë ecurinë natyrore për llogari të vet, gjithnjë në intensifikim e në zgjerim edhe kur është eliminuar shkakut. Keto cilesi evolutive të indit fibrosklerotik, janë në themel të shumë sëmundjeve kronike si të hepatitëve kronike, të cirozës së mëlçisë e të glomerulonefritëve kronike proliferative. Fibroskleroza disekante ndahet:



- *Fibroza pasinflamatore*, është reaksion inflamator produktiv i zhvilluar në inde, duke u shprehur në formën disekante ose granulomatoze. Është vërtetuar se perberja kimike e fibrave kolagene në fibrozën pasinflamatore, është e ndryshme nga ajo e fibrave kolagene të indit bashkelidhes normal.

- *Fibroza joinflamatore*, është me origjinë të ndryshme, ndër të cilat rendisim ato me natyrë vaskulare, që zhvillohet në mënyrë gjatë insuficiencës kardiovaskulare kronike (cirroza kardiake e mëçisë), në zëmër (miokardioskleroza), ose kur zhvillohet gjatë procesit të plakjes, që shoqëron atrofine parenkimatoze të organeve, e shprehur në mënyrë me tipike me ndryshimet në lëkurë, në timus, në testikujt, në vezoret, në gjenderrat endokrine, në paretet e arterieve dhe të aortes.

#### **Elastozat.**

Dentimi i fibrave elastike, rralle herë është i izoluar, pasi në përgjithësi shoqërohet me dentimin dhe të fibrave kolagene. Një ndër rastet tipike të dentimit kompleks të strukturave fibrilare të indit bashkelidhes është latirizmi, i shkaktuar nga ngrenia e bathëve. Perberesi aktiv i bathes dhe përgjegjës i latirizmit është  $\beta$ -aminopropionitrili, që frenon enzimen lizinoksidazë e bllokoi formimin e lidhjeve të kryqëzuara të fibrave kolagene e të fibrave elastike. Ekziston dhe një grup i gjere semundjesh, me dentime posaçërisht të fibrave elastike, që prekin në mënyrë të preferuar organet e pasura me fibra elastike si mushkerite, lëkurën, endokardin etj. Për veçoritë e përbashkëta, që kanë në dentimin e fibrave elastike, këto semundje janë përkufizuar me emërtimin *elastopati* ose *elastozat*, që mund të jenë me natyrë të fituar ose hereditare.

#### ***Elastopatite degjenerative familiare.***

Përmbledhin një grup të rralle dhe heterogjen patologjishe, që i bashkon dentimi degjenerativ i fibrave elastike, për çka janë emërtuar elastopatite degjenerative, që karakterizohen nga transmetimi hereditar autosomik i tipit dominant ose recesiv. Ndërmjet tyre mund të rendisim:

*Sindroma e Marfan.* Ka në themel një çrregullim genik e pothuajse gjithmone është semundje hereditare me transmetim autosomik dominant, por mund të jetë dhe formë sporadike, e zhvilluar nga një mutacion genik, në persona me moshë të kaluar, që lindin fëmijë me sindromën e Marfan.

Morfologjikisht shprehet me dentime komplekse të lëndës fundamentale të indit bashkelidhes, që çon në reduktimin e mikrofibrilve kolagenike, për çka manifestohet me ndryshime në organet e pasura me kolagen si në skelet, në ligamentet e syve e në sistemin kardiovaskular.

- Anomalitë skeletike, janë manifestime tipike e të dukshme. I sëmundi ka shtat të lartë, gjymtyret dhe gishtinjtë e duarve të gjata e të holla; ligamentet e artikulationeve të duarve e të këmbëve behen të flakët e lejojnë hiperekstensionin e gishtinjeve; kanë deformime të kolonës vertebrale, dhjami i nënlekures zhvillohet dobët, muskujt janë atrofikë dhe hypotonikë. Këto dentime janë shprehje e degjenerimit të fibrave kolagene dhe elastike të shtrojes të kockave të skeletit.

- Modifikimet e syve, shprehen me subluksacion dhe çvendosje të kristalinit, si pasojë e mungesës të ligamentit, ose e degjenerimit të strukturave fibrilare (kolagene dhe elastike) të ligamentit mbajtes të kristalinit, që mund të shoqërohet me katarakta, me shqitje të retines e me glaukoma dytesore.

- Dentimet kardiovaskulare, shprehen me degjenerim mikroid e prolaps të valvulës mitrale, si dhe me lëndimin e enëve të mëdha, sidomos të aortes ngjitesë, por në disa raste preket dhe harku i aortes e trakti i saj zbrites. Shpesh, preken arteria pulmonare, arteriet e kalibrit të mesëm e arteriet cerebrale.

Dentimet morfologjike kardiovaskulare janë tipik në vazat e mëdha, si në aortë, ku media pëson modifikime të shtresës elastike interne. Pamja mikrosko-



pikë paraqitet me fryrje, degjenerim e fragmentim të fibrave elastike, që çojnë në dizorganizimin, në shperberje dhe në çarjen e shtresës së mesme të aortës. Këto dëmtime të fibrave elastike, ulin rezistencën elastike të vazave të gjakut.

Krahas dëmtimeve në media, ndodh grumbullimi i glikozaminoglikaneve, që marrin pamje amorfe, fitojnë vetitë metakromatike dhe janë pozitive me ngjyrimin me teknikën histokimike të Weigert. Në rastet me dëmtime të rënda, depot e GAG, krijojnë plasaritje dhe zhvillimin e formacioneve kistike në shtresën media të aortës (Fig. 2. 63). Dëmtimi degjenerativ i fibrave elastike dhe shtimi i tepruar i proteoglikaneve, e dobësojnë shtresën e medias, intima vuan nga shlyerja dhe shkeputet nga media, duke zhvilluar hematoma intramurale, që e ndajnë intimën nga media dhe kështu krijojnë aneurizma të parit të aortës.

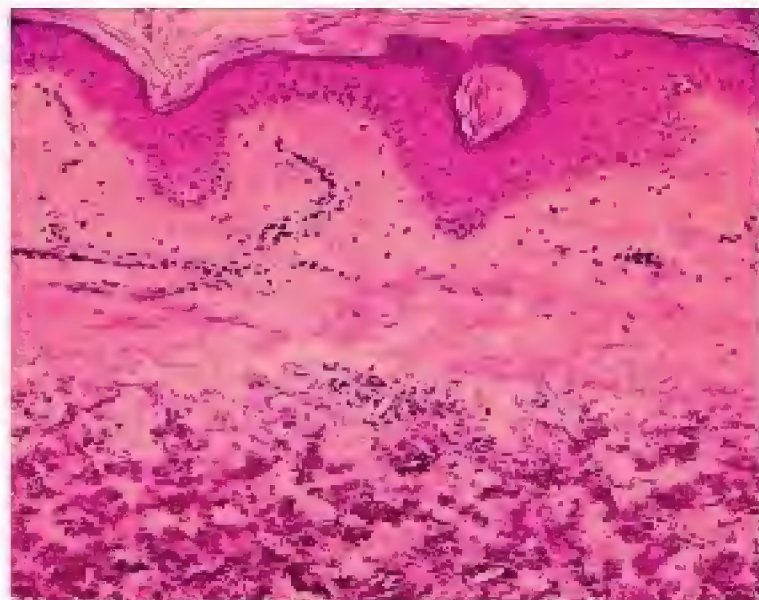
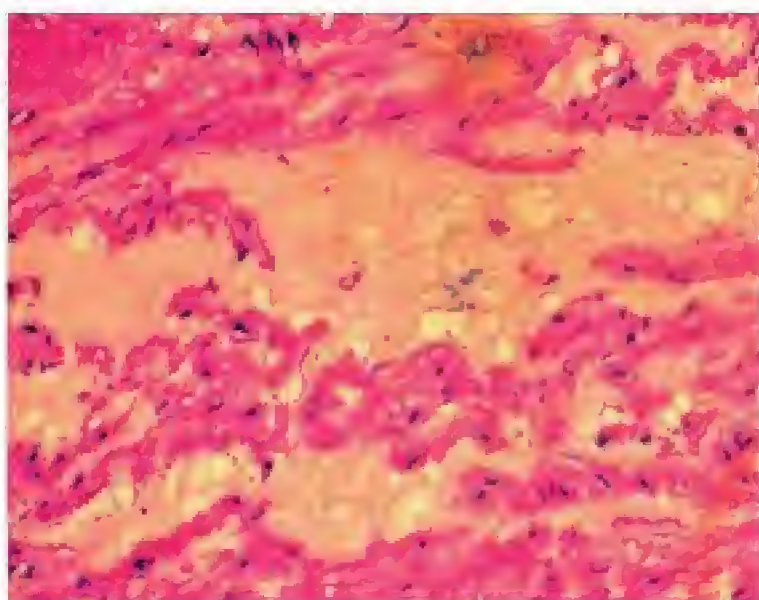


Fig. 2. 63. Dëmtime kistike në medianë e aortës. Fig. 2. 64. Pseudoksantoma elastike

*Sindromat Ehlers – Danlos.* Përmbledh një grup patologjishe genike, të shprehura me çrregullime të sintezës dhe të strukturës të kolagenit, me transmetim të defektit enzimatik dhe të bashkeshoqeruar me dëmtime të fibrave elastike, me shtim të proteoglikaneve në mjedisin ndërqelizor. Këto sëmundje prekin indet e pasura në kolagen si lekuren, ligamentet artikulare etj. Deri tani janë identifikuar 11 tipe dhe 7 nëntipe sindromash Ehlers-Danlos, të cilat kanë të përbashkët transmetimin hereditar të defektit biokimik të një prej tipave të kolagenit.

Seicila nga këto sindrome ka shprehje klinike të veçante e kuader morfologjik të dominuar nga degjenerimi i fibrave elastike që fryhen, fragmentohen, keputen, të shoqëruara dhe me anomali të kolagenit, që i bëjnë indet tepër të brishta.

*Pseudoksantoma elastike.* Është sëmundje hereditare me transmetim autosomik recesiv. Në aspektin genik, transmetimi autosomik është identifikuar në 4 forma nga të cilat dy janë recesive (tipi I e II) e dy dominante (tipi III e IV).

Për shumë kohe, pseudoksantoma elastike konsiderohej si sëmundje ekskluzive e fibrave elastike, por në realitet përfshinë dhe fibrat kolagene. Dëmtimet janë multisistemike, ku përveç lekures, preken enet e gjakut të syrit, të traktit gastro-intestinal, të sistemit nervor qendror dhe sistemi kardiovaskular.

Mikroskopikisht në lekure, pikërisht në shtresën e mesme të dermës, shihen depozita fibrilare, të perbera nga grumbuj fragmente fibrash elastike, here të kuqizuar me ind granulacioni dhe qeliza gjigande multinukleare, here me dukuritë e kalcifikimit (Fig. 2. 64). Ky lloj dizintegrimi i armatës elastike të lekures do të quhet edhe elastorexis.

*Sindroma e lekures së rrudhur.* Është patologji e rrallë, me origjinë nga çrregullimi genik i indit bashkelidhës ndërqelizor, i karakterizuar me transmetim autosomik recesiv. Diagnostikohet heret, nga prania që në lindje e rrudhava të holla në lekuren e duarve, të këmbeve e të barkut, ndërsa në zonat e tjera lekura



ka elasticitet dhe pamje normale. Mikroskopikisht, derma ne korespondence me rrudhat ka pakesim te dukeshem te fibrave elastike.

*Geroderma osteodisplastike*. Eshte difekt hereditar i rralle i kolagenit, qe intereson kryesisht lekuren, muskujt dhe skeletin. Lekura eshte atrofike, e rrudhosur e shoqeruar me mikrokorne e keratokorne. Individet me kete sindrome kane shtat te shkurter, gjymtyret e siperm teper te gjata, kane kifoskolioze dhe osteoporoze te kolones, te shoqeruara me atoni muskulare, me hernie dhe anomali te dhembëve. Kjo semundje ka transmetim recesiv, te lidhur me kromozomin X.

*Osteogeneza imperfekta*. Eshte çrregullim hereditar sistemik i indit bashkelidhor. Semundja manifestohet me fraktura spontane, qe nuk arrijne te saldohen per shkak te difektit ne formimin e kallos. Shenja te tjera klinike jane ngjyra e verdhe e dhembëve (difekti i sintezes se dentines); ngjyra blu e sklerave, pasi sklera eshte e holle nga mungesa te kolagenit dhe e fibrave elastike, çka favorizone tejdukshmerine e plekseve venoze ne brendesi te syrit. Kornea mund te jete e deformuar dhe e thate. Keta te semure mund te vuajne nga shurdhimi, qe shkaktohet prej otoskleroze se hereshme. Lekura eshte e holle, aorta zgjerohet, ne valvulat ndodh shpesh prolapsi i mitrales. Ne format e renda te lindura, fetusi vdes gjate lindjes, ose vdes pas disa jave jete nga frakturat e shumta spontane te pariparueshme. Ne forma e semundjes me ecuri me pak te egra, frakturat kockore shfaqen ne feminine e dyte.

*Epidermoliza buloze*, eshte semundje eskluzive e lekures, ne te cilen deri tani jane te njohura 23 forma te lidhura me 9 lokuse genike. Semundja ndahet ne 3 grupe: 9 forma jane me bula intraepidermike; 7 forma jane atrofizante, me bula midis shtreses te qelizave bazale e membranës bazale; 7 forma jane dermatolitike ose cikatrizante, te shprehura me formim bulash nen membranën bazale (Fig 2. 65), dy nga te cilat lidhen me difekte ne fibrilet e ankorimit (epidermoliza buloze e Pasini dhe epidermoliza e Cocayne – Turaine); 2 forma lidhen me fibrat kolagene te dermes (epidermoliza buloze Hallopeau-Siemens dhe forma inversa). Per sa i perket 4 formave te tjera, ato me shume konsiderohen semundje te kolagenit

#### **Elastopatite degjenerative te fituara.**

Jane nje grup patologjishe me te shpeshta se format hereditare, nder te cilat do te pershkruajme disa nga tipat me karakteristike.

*Elastopatia e "fshikullimit"*. Ky term evokon ngjashmerine e demtimit te lekures, me shenjat qe mbeten ne lekure pas goditjeve me thuper.

Ne aspektin morfologjik, eshte demtim i shkaktuar nga disproporcioni i armatures elastike ne dermen siperfaqesore, e bashkeshoqeruar me atrofi e degjenerim te fibrave kolagene. Demtimet shfaqen ne lekuren e barkut, ku marrin trajtat e mbresave gjate-sore, me vendosje paralele ndermjet tyre, lehtesisht te thelluara, me kufij te qarte me lekuren normale, kane ngjyre violet, qe me kalimin e kohes behet e perhimte. Kjo patologji e lekures ndeshet ne rrethana te ndryshme, si ne grate e moshuara, ne grate pas lindjeve te shumta, ne sindromen e Cushing, ne te semure te trajtuar per kohe te gjate me kortizonike, ose pas shume seancash me radioterapi etj.

*Fibroelastoza e endokardit*. Eshte nje demtim i rende me etiologji e me patogeneze te paqarte, i shprehur me trashje fibroelastike e kompakesim te nje zone te gjere te endokardit ne ventrikulin e majte, ku merr pamjen e nje endokardi ngjyre te bardhe si porcelan. Krahas ventrikulit te majte, nuk perjashtohen rastet te preket ventrikuli i djathte, madje dhe atriumet.

Mikroskopikisht shihet trashje e endokardit nga shtimi i fibrave kolagene dhe i fibrave elastike ne subendokard, qe shoqerohen me pak fibroblaste e me prani infiltratesh limfocitare (Fig. 2. 66). Dallohen dy tipe fibroelastoze te endokardit:



a. *Forma paresore*. Prek endokardin dhe nuk shoqërohet me dëmtime të tjera në zemër. Mendohet se kjo formë zhvillohet në fëmijet, që kanë lindur nga nena, që kanë pësuar iskemi uterine gjatë shtatzanisë. Në një përqindje të vogël rastesh është evident transmetimi hereditar;

b. *Forma dytesore*. Zhvillohet në terrenin e një keqformimi të lindur të valvulave ose të enëve të mëdha të gjakut, që nderlikohen me iskemi të endokardit, që është një rrethane që nxit zhvillimin e fibrozës në territore të gjera endokardi.

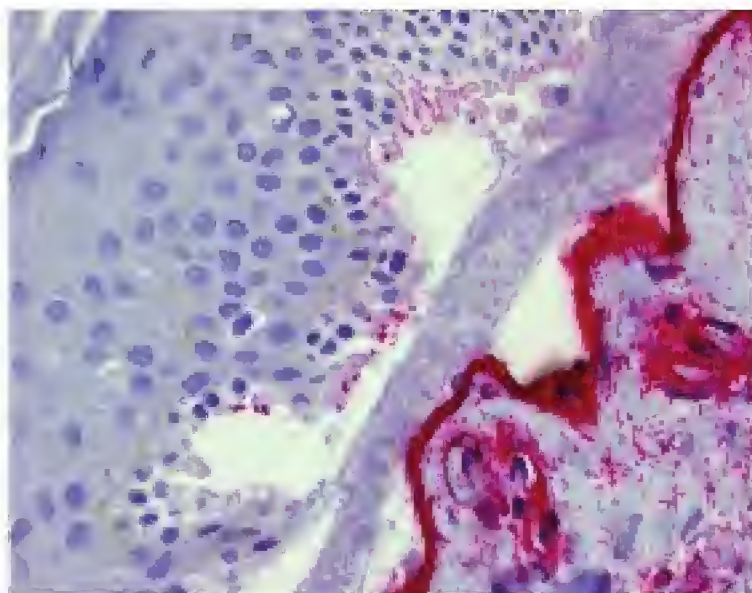


Fig. 2. 65. Epidermoliza bullose.

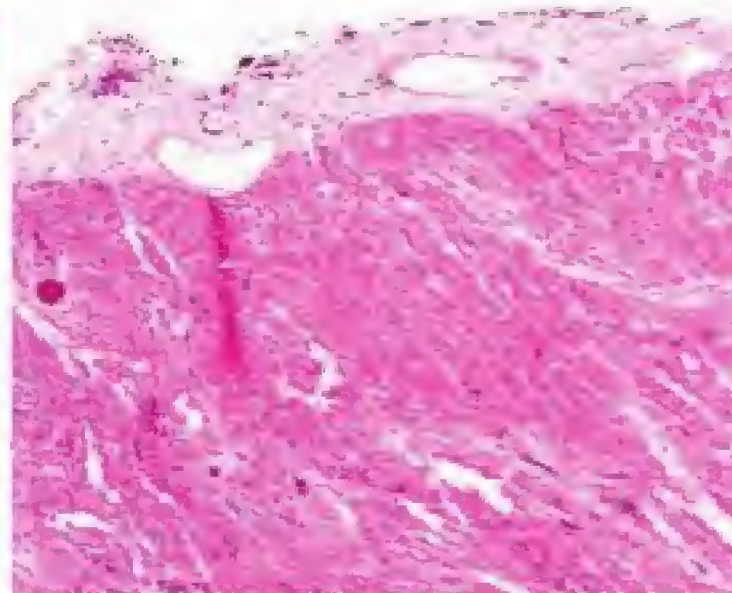


Fig. 2. 66. Fibroelastoza endokardiale.

#### 2. 9. 4. Patologjitë e membranave bazale

Në studimin e mekanizmave etipootogenetike të sëmundjeve, një interes ka vlerësimi i gjendjes së membranave bazale, struktura dhe përberja biokimike e saj, funksionet, modifikimet e dëmtimet që peson.

##### Tipat morfologjik të dëmtimeve të membranës bazale.

Membrana bazale, është një amë mbështetëse dhe kufizuese extraqelizore e kudogjendeshme, e cila mund të lëndohet, duke pësuar deformime, hollime segmentare, çarje, fragmentime, shkrirje zonale e trashje të çrregullta, që zhvillohen nga depozitime substancash anormale, që kompromentojnë funksionet e saj baze.

**Trashja.** Është dëmtim i mirfilltë, që e shndërron membranën bazale, në një kordon të trashë të çrregullt (shihet në imprenjim argjentik. Në aspektin biokimik, trashja e membranës ndodh nga pakesimi i sintezës të heparanosulfateve, që pasohen me hipersekretimin kompensues të kolagenit të tipit IV dhe të lamininës. Shtimi i këtyre dy substancave mund të jetë difuz, ose segmentar. Shembuj tipik të trashjeve të membranës bazale janë glomerulonefritet, astma bronkiale dhe rastet me kolit "kolagenik".

**Deformimi.** Verifikohet vetëm në mikroskopin elektronik, ku shembelltyra e membranës bazale tregon një deformim të çrregullt, të shprehur me sektore të holla, të palosura në trajte fizarmonike, që pasohen në vazhdimësi me segmentet normale, ose të trasha në gjatësinë e membranës, mbi të cilën mbështeten qelizat parenkimale. Dëmtimet, që alterojnë trashësinë dhe strukturën lamelare të membranës, çojnë në disorganizimin e lamina densa, që mund të pesojë fragmentime e formim vrimesh (dritarësh), për rrjedhojë prishet vazhdimësia strukturale dhe funksionet filtruese të membranës.

**Depozitat e substancave anormale.** Behet fjalë për substanca me natyrë të ndryshme, që arrijnë të depozitohen në të dy faqet, rrallë herë dhe në brendësi të vetë membranës bazale. Lëndet që depozitohen janë me peshë molekulare me të madhe, se sa lejon aktiviteti filtrues i membranës, ose kanë pësuar ndryshime në ngarkesën elektrike, si ndodh me proteinat plazmatike qarkulluese, antigenet, antitrukat, komplekset imune, fraksionet e komplementit serik, kaliumi jonik,



kriprat e merkurit etj. Posa arrijne membranen bazale, keto lende ose precipitojne e ngjiten me siperfaqen e membranes, ose mbeten ne kurth ne brendesi te saj, duke u prezantuar me forma e tipare te ndryshme morfologjike.

Ne mikroskop elektronik, depozitat kane shembelltyre elektrondense (Fig. 2. 67) dhe mund te jene ne trajte lineare (depozitimi i antitropave antimembrana bazale), ose ne trajte granulare (nga komplekset immune, faktoret e komplementi serik, imunoglobulinat M). Mbi membranen bazale depozitohet dhe kalciumi jonik, i cili krijon nje shembelltyre mikroskopike mikrogranulare, te shtire per gjate membranes bazale te pareteve alveolare.

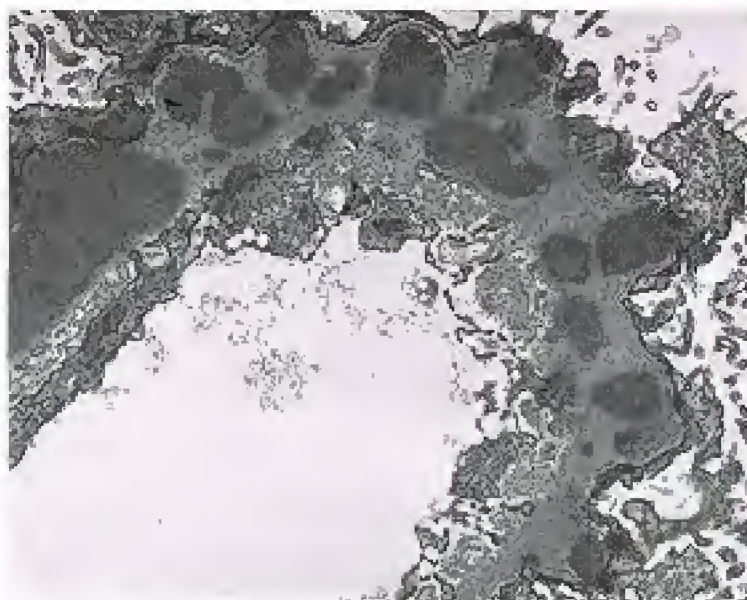


Fig. 2. 67. Trashja e membranes bazale nga prania e depove extramembranoze.

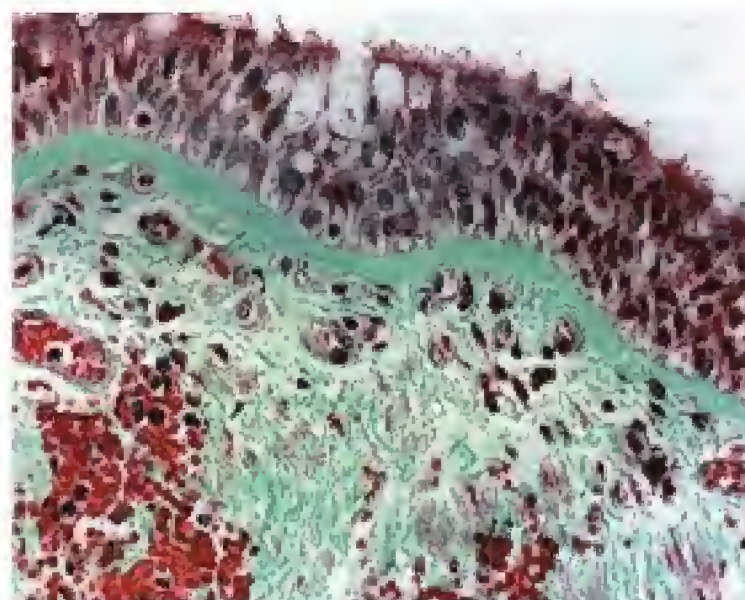


Fig. 2. 68. Trashja e membranes bazale ne astmen bronkiale.

**Shkrirja.** Eshte demtim, qe mund te perfshije disa segmente, ose zona te gjera te membranes bazale, ose vetem disa struktura te saj ndertimore si fibronektinen dhe fibrat retikulare. Keto tipa demtimesh, çojne ne shperberje te lamina lucide dhe fragmentim te lamina densa, duke shkatuar rritje te tepruar te permeabilitetit membranor. Nje model tipik i ketije demtimi, eshte çarja e membranes bazale ne karcinomat, ku ne kete menyre hapet nje shteg, nga ku kalojne qelizat malinje, qe shkojne te infiltrojne indin fqinj. Me ndihmen e antitropave antilaminina dhe te antitropave antikolagen IV, mund te identifikohet shkrirja e komponenteve te membranes bazale, qe ne stadet e hereshme te zhvillimit te karcinomave.

#### **Etipatogjeneza e dëmtimeve të membranës bazale.**

Demtmet e mirfillta dhe patologjia e membranes bazale lidhet me shkaqe dhe mekanizma patogjentike te ndryshem, nder te cilet me te rendesishmit rendisim:

**Çrregullimet me natyre hereditare.** Ky mekanizem patogenik eshte ne themel te nje grupi semundjesh herediatre dhe familjare, qe kane te perbashket demtimet e membranes bazale, pavaresisht se aspektet klinike, genike dhe morfologjike te ketyre semundjeve jane heterogene.

- *Sindroma e Alport.* Eshte patologji hereditare e shoqeruar me nefrit, me shurdhim dhe me çrregullime okulare. Shenjat klinike me komune jane hematuria dhe proteinuria, qe zhvillohen nga demtimet e membranes bazale glomerulare dhe te membranes tubulare. Membrana bazale peson trashje vatrore te çregullta, qe marrin pamjen e lakut te ngurtesuar, por shihen edhe hollime segmentare, qe ne mikroskopine elektronike shprehin dyfishim dhe laminizim te lamina densa.

- *Sindroma Onychoartro-osteodisplazia, ose sindroma Nail Patella.* Eshte semundje hereditare me transmetim autosomik dominant, me demtime te membranes bazale glomerulare, e cila peson trashje e hollime segmentare te lamina densa, qe behen shkak i proteinurise masive. Demtimet renale shoqerohen me anomali te thonjeve, te patelles dhe me displazi kockore. Mekanizmi i demtimit te membra-



nes bazale mendohet se rrjedh nga difekte të sintezës të disa nga perberesve biokimike të vete membranës.

**Çrregullimet me natyrë metabolike.** Shihen në grupin e sëmundjeve me çrregullime metabolike të përgjithshme:

- *Diabeti i sheqerit.* Trashja e membranave bazale në të sëmurët me diabet, është rezultat i rritjes së sintezës së kolagenit të tipit IV dhe nga shtimi i tepër i lamininës, që së bashku, shkaktojnë pakesim të sintezës së proteoglikaneve. Membranat bazale në diabetin e sheqerit, kanë shembelltyrë tipike të trashjes segmentare, që krijohet nga prania e materialeve të dendura, homogjene, me aspekt hialin, ose nga depozitime të pseudoshtresëzuar, të cilat përfaqësojnë substratin morfologjik të ashtuquajturës mikroangiopatia diabetike, e zhvilluar në sistemin e kapilareve të lëkurës, të muskujve të skeletit, të retinës, të glomerulave, të trurit, por dhe në membranat bazale jo vaskulare, si në membranat e tubujve veshkorë, të nervave periferikë, të placentës.

Në mikroskop elektronik, shihen shtresëzime të shumfishta laminare, që rrisin trashësinë e membranës e për pasoje prishin kompaktësinë dhe permeabilitetin, që çon në rrjedhjen e proteinave plazmatike.

**Çrregullimet me natyrë imunitare.** Dëmtimet indirekte në reaksionet imunitare dhe vete elementet imunitarë, ushtrojnë efekte dëmtojnë mbi membranat bazale.

- *Glomerulonefritet.* Modeli paradigmik i dëmtimeve të membranës bazale me origjinë imunitare janë glomerulonefritet. Në themel të dëmtimit të glomerulave, janë depozitat e komplekseve imune antigen-antitrupe, që bien në kurthin e membranës bazale të kapilareve, ku grumbullohen në trajtë deposh të dendura granulare, me topografi tipike extramembranoze (Fig. 2. 67), ose intramembranoze, ose nën membranë. Depot imune me pas shoqërohen me ardhjen e mbivendosjen dhe të fraksioneve të komplementit serik, që së bashku krijojnë trashjen e membranës, të shprehur me prishje të permeabilitetit. Në glomerulonefritet e shkaktuara nga antitrupe antimembrana bazale (sindroma Goodpasture), depot imune kanë shtrirje lineare mbi membranën glomerulare dhe në membranën alveolare, ku bëjnë përgjegjësi për simptomatologjinë klinike të hemoragjise.

- *Nefriti tubulo intersticial.* Është sëmundje me origjinë imunitare e karakterizuar me depozitime të antitrupeve antimembranabazale mbi membranën e tubujve urinorë, që trashet, dyfishohet e peshon shtresëzime të lamina densa.

- *Pemfigoidi buloz.* Është sëmundje kronike e lëkurës, e shprehur me shfaqjen e bulave të shumta nën epidermë. Membrana bazale e epidermës peshon trashje të çrregullta PAS pozitive. Me imunofluoreshencë, janë zbuluar depozita IgG dhe të fraksioneve të komplementit serik në nivelin e ndërlidhjes dermo-epiderma, ku depot kanë shtrirje lineare, mbi lamina lucida të membranës bazale.

- *Astma bronkiale.* Është sëmundje kronike, e shoqëruar me trashje të membranës bazale të epitelit bronkial, e shkaktuar nga hipersintëza dhe nga depozitimet e çrregullta të kolagenit IV dhe të lamininës. Keto dy elemente sintetizohen nga qelizat hiperplazike të epitelit bronkial (Fig. 2. 68).

**Dëmtimet e membranës bazale në sëmundjet infektive.** Në shumë sëmundje infektive, krahas dëmtimeve klasike, shihen dhe trashje të çrregullta të membranave bazale në inde të sulmuara nga shkaktari infektiv, i cili ushtron efekt toksik ose imunitar mbi membranën bazale. Trashjet e membranës në keto sëmundje zhvillohen si me mekanizmat e depozitimit të komplekseve imune, por dhe nga prishja e sintezës të perberësve struktural të membranës.

**Çrregullimet membranore në neoplazite.** Bashkëveprimi i ndërlidhja biokimike ndërmjet qelizave tumorale dhe membranës bazale, janë të kompromentuar e për rrjedhojë influencojnë në proliferimin, në invazionin dhe në zhvillimin



e metastazes së neoplazisë. Qelizat e tumoreve benignë përputhohen me membranën e tyre bazale, e cila e ndanë epitelin neoplazik nga stroma dhe strukturat e normale të indit. Adenoma e hipofizës, e suprarenëve, e tiroidës etj., prodhojnë membranë bazale, që i ndajnë strukturat gjendërore neoplazike nga rrjeta e dendur kapilare, ndërsa adenoma polimorfe dhe cilindroma formojnë një “megamembranë” bazale, që i rrethon në mënyrë demonstrative qelizat neoplazike.

Në neoplazite malinje invazive, membrana bazale peshon ndryshime në ndërtim dhe në cilësi funksionale. Në karcinomat, membrana bazale është defektuozë e formon lakuna rreth qelizave neoplazike, që invadojnë stromën, është holle, humb komponentet e saj ndërtimor si lamininen, fibronektinen e retikulinen. Dëmtimi i membranës bazale në neoplazite malinje, kalon në tre stadi evolutive:

- Stadi 1°, qeliza neoplazike ngjitet me membranën bazale, me anë të receptoreve të qelizës me ato të lamininës e fibronektinës të membranës bazale.
- Stadi i 2°, çlirohen enzimët hidrolitike (kolagenaza, lipaza etj.), që e degradojnë lokalisht membranën bazale duke shkaktuar frakturë të kolagenit IV dhe duke e dobësuar rezistencën strukturale.
- Stadi i 3°, ndodh shpëtimi i qelizave neoplazike nëpërmjet membranës bazale të çarë nga proteoliza, çka çon në invazion dhe metastazë të qelizave neoplazike.

## 2. 10. DEPOZITIMET E LËNDËVE ANORMALE

Shtroja ndërqelizore funksionon dhe si një filter selektiv për makromolekulat, duke kryer kështu funksionin e barrierës për substanca anormale dhe për produktet e degradimit të tyre, të cilat mbeten në kurthin e rrjetës fibrilare ndërqelizore, ku depozitohen dhe modifikojnë fazën likuide të këtij mjedisi.

Në rastet kur substancat e depozituara janë komponente normale, por kanë pësuar modifikime biokimike-strukturale, atëherë shpërndihen në materiale anormale për indin bashkëlidhës dhe mbeten peng në shtrojen ndërqelizore. Këto substanca, tashmë patologjike, janë rezistente ndaj enzimave, nuk metabolizohen dhe nuk eliminohen, për çka, depozitohen në trajta materiali kompakt. Të tilla lëndë anormale janë hialina, fibrinoidi dhe amiloidi, të cilat pasi depozitohen në mjedisin ndërqelizor, marrin tipare morfologjike të veçanta. Hialina dhe fibrinoidi zoterojnë karakteristika biologjike të ngjashme e për këtë arsye do të trajtohen së bashku, ndërsa amiloidi, për origjinalitetin, karakteristikat dalluese morfologjike dhe etiopatogjenetike, do të jetë objekt trajtimi në veçanti.

### 2. 10. 1. Hialina.

Termi *hialina* (greq: ὄλος – xham), përkufizon një substancë proteinike të depozituar në mjedisin ndërqelizor, ku krijon shembëllyren mikroskopike të një materiali kompakt, homogjen, amorf, me pamje xhami të ndritshëm, i cili rregullisht nuk shoqërohet me reaksione inflamatorë dhe që reagon intensivisht me reaksionin e P.A.S (Fig. 2. 69). Termi hialina, përdoret me tepër për të përshkruar një tipar histologjik, se sa për të treguar një dëmtim morfologjik.

Në morfologjinë e këtij dëmtimi përdoret dhe termi *hialinoza*, që përkufizon procesin e formimit dhe të depozitimit të hialinës në mjedisin ndërqelizor, si dhe në rastet kur pikezat e hialinës formohen brenda në qelizat (trupat Russell).

Në vlerësimin nosografik të hialinës kanë kontribuar studimet ultrastrukturale e biokimike mbi indin bashkëlidhës. Nocionet më precize për hialinën janë fituar



duke përdorur ngjyrimet histokimike për proteinat dhe aminoacidet, që kanë ndihmuar të njihen komponentet përbërës dhe raporti i saj me glucidet e lëndës fundamentale. Në ndërtimin e hialinës marrin pjesë polisaharidet e thjeshta dhe komplekse, glukozaminoglikanet dhe proteoglikanet e substancës fundamentale. Ekzistojnë dy tipa hialine ekstraqelizore:

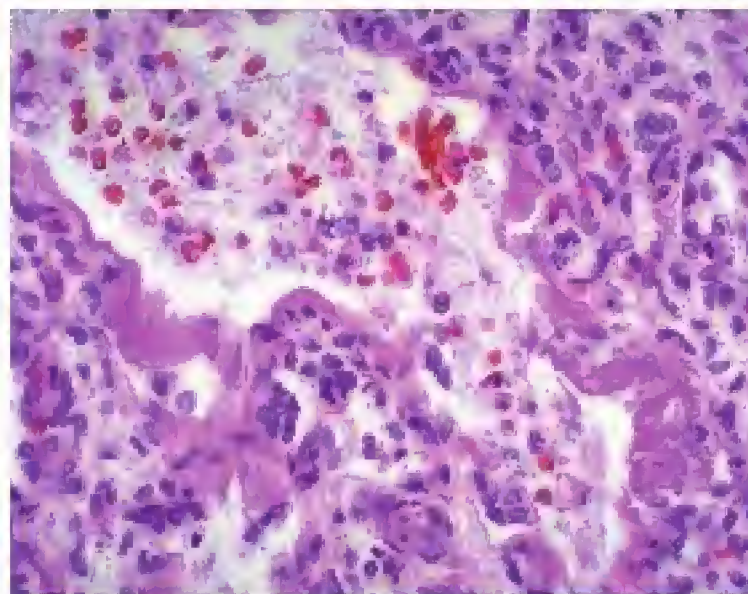
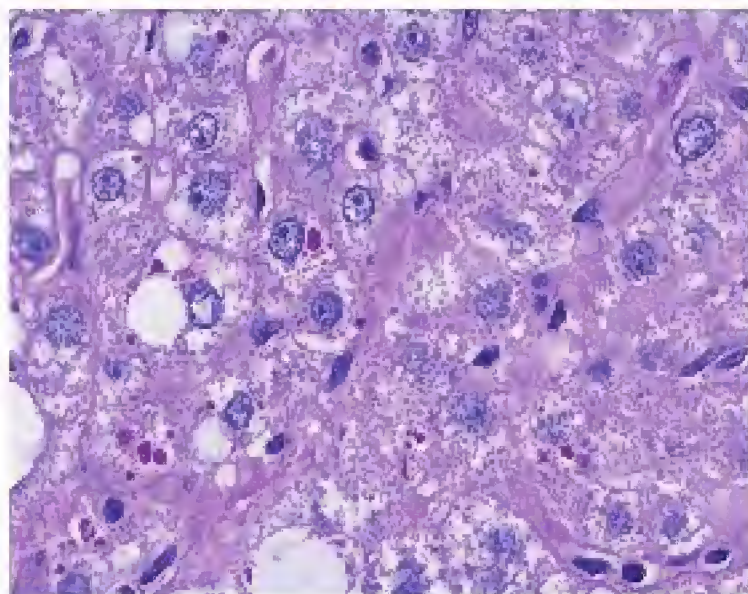


Fig. 2. 69 Rruzuj hialin PAS pozitive në melçi. Fig. 2. 70 Pllaka hialine që vesh alveolen.

**Hialina e indit bashkelidhës.** Në rastet kur hialina formohet në stromën e indit bashkelidhës, atëherë manifestohet si një grumbull mase eozinofile, homogjene, kompakte. Fillimisht ndodh shtim i grumbullimit të çrregullt të fibrave kolagjene, që më pas përmbihen nga lenda fundamentale e pafiguruar, e cila në keto rrethana koagullohet e më pas ndodh homogjenizimi i strukturave fibrilare. Keto dëmtime thellësojnë me dendësim dhe fortesim të kësaj mase patologjike, e cila shpreh të gjitha karakteristikat histopatologjike të hialinës, për çka dhe zona fibrosklerotike ku ka ndodhur ky tip modifikimi emërtohet sklerohialinoza, si shihet shpesh në brendësi të cikatriceve të vjetra.

**Hialina me origjinë plazmatike.** Zhvillohet në rrethanat e një permeabiliteti vaskular të shtuar, që çon në daljen e fibrinogjenit nga plazma, i ndjekur nga fibrina. Pasi precipitohen në mjedisin ekstraqelizor, proteinat plazmatike përzierhen me lëndën fundamentale të indit bashkelidhës dhe së bashku koagullohen e dendësohen, duke u transformuar në një material kompakt me pamje hialine.

**Hialinoza.** Ndeshet në disa rrethana patologjike, si në kapsulën e organeve parenkimatoze gjatë stazave kronike, ku prezantohet në formë perispleniti ose pleuriti hialinoz; në sëmundjen e membranave hialine, në sindromën e detritit respirator, ku mërr trajta pllakash eozinofile që veshin alveolat e ajrosura (Fig. 2. 70); në diabetin e sheqerit, ku është dëmtimi themelor i mikroangiopatise diabetike; në disa glomerulonefritë kronike, në parietin vaskular, sidomos në intimen e arteriolave (Fig. 2. 71). Krahas këtyre formave patologjike, ekziston dhe hialinoza “fiziologjike”, që shihet në enët e gjakut të vezoreve dhe të mitrës, në periudhën e menopauzës dhe në vazat e gjakut të placentës.

## 2. 10. 2. Fibrinoidi.

Është një term operativ, që përkufizon grumbullimin jashtëqelizor të një lende të tipit “hialin” në kuptimin me të gjere, por që manifeston tiparet ngjyuese të fibrinës, çka do të thotë se nuk është i përbërë thjeshtë vetëm nga depo hialine. Ky konkluzion, për natyrën e veçantë të fibrinoidit bazohet në disa argumenta: a) reagon intensivisht në ngjyrimin me eozinë dhe me floksinë, b) me teknikën histokimike të Adams ngjyroset si fibrina, c) krijon reaksion intensiv imunofluoreshence njelloj si fibrina. Keto karakteristika ngjyreshmërie i diktuan klasiket, që



ta emertojne fibrinoidi, pra nje substance e ngjashme me fibrinen. Per perkufizimin morfologjik te fibrinoidit, citojne si te plote ate qe ka dhene Zollinger: *“dhe pse autore te ndryshem, duke u bazuar vetem ne shembelltyren mikroskopike, e perkufizojne thjeshte si hialine, mendoj se behet fjale pikerisht per fibrinoidin”*.

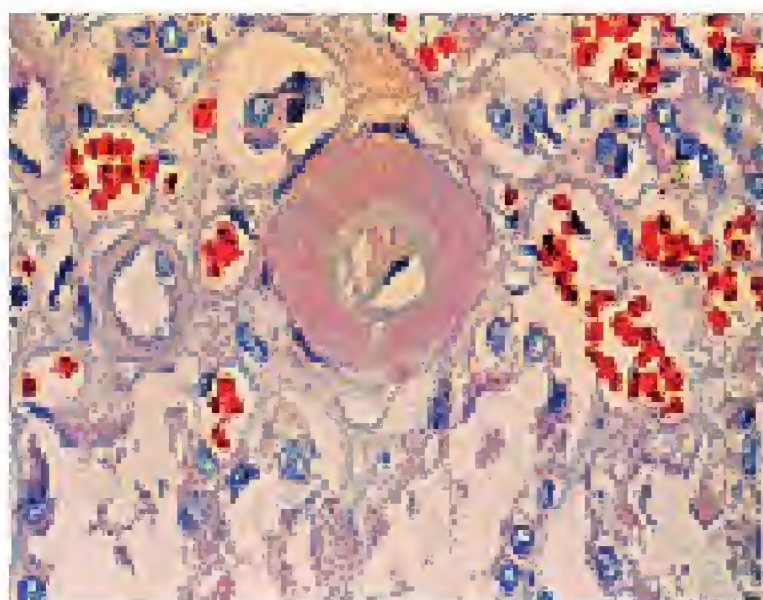


Fig. 2. 71 Arteriolohialinoza ne veshka.

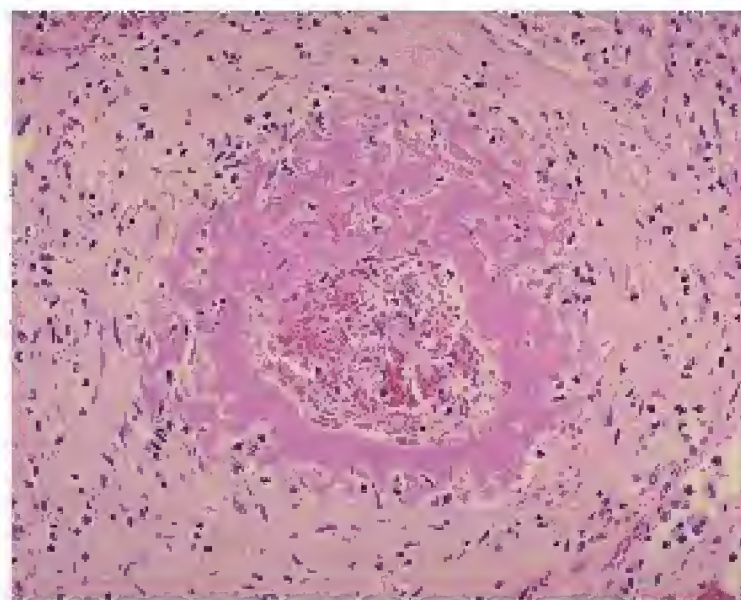


Fig. 2. 72. Nekroza fibrinoide ne sindromen e Schonlein Henoch

Eshte e vertete se ndermjet hialines e fibrinoidit ekziston ngjashmeri mikroskopike, por te kesaj rendesie jane dhe diferencat substanciale mes tyre. Depot e fibrinoidit ndeshen ne paretet e eneve te gjakut, por dhe ne stromen e organeve parenkimatoze, si ne disa semundje imunitare (arriti rheumatoid). Ne mikroskop fotonik, fibrinoidi ka pamje homogjene, ne trajte depozitash eksklusivisht jasht-qelizore, P.A.S pozitive (Fig 2. 72), ngjyrosen si fibrina, jane Feulgen pozitive, ngjyrosen si lipidet dhe krijojne reaksion intensiv imunofluoreshent si fibrina.

Ne mikroskop elektronik fibrinoidi paraqitet ne paketa filamentesh te imeta te ngjeshura, me periodicitet transversal, te vendosur ne shumeshtrisa, ku ndryjne mes tyre detrite qelizore, inkluzione lipidike dhe depo elektrondense. Elementet themelore qe ndertojne substancen fibrinoide jane fibrinogjeni e fibrina, te perziera me substancat çimentuese te stromes, mbi te cilat shtohen imunoglobulinat dhe fraksionet e komplementit. Dallohen kater forma fibrinoidi:

- *Fibrinoidi ne semundjet me origjine imunitare.* Prania e depove te fibrinoidit eshte dukuri e zakonshme ne shume semundje me natyre imunitare si: granulomat reumatike (noduli Aschoff), ku strukturat qelizore perberese jane te bashkeshoqeruar me edeme inflamatore dhe me depo imunokompleksesh, te vendosura mbi strukturat kolagene te mpiksura (teknika Von Gieson); shihen ne artrit reumatoid, ne brendesi te infiltratit inflamator te sinoviales artikulare, ku prania e fibrinoidit, shoqerohet me depozitime te shumta gamaglobulinash; shihet ne panarteritin nodoz dhe ne purpuren e Schonlein-Henoch, dy semundje, qe permbajne vatra fibrinoide me depozita masive imunokompleksesh, qe demtojne rende indet rreth vazave te gjakut. Gjithashtu, fibrinoidi shihet ne glomerulat e sindromes se Goodpasture dhe ne glomerulopatine e lupusit eritematoz sistemik.

Keto dy semundje, kane si substrat morfologjik depot fibrinoide ne mjedisin mesangial (Sindroma e Goodpasture) dhe ne paretet e kapilareve glomerular ne glomerulopatia nga lupusi eritematos sistemik (pamja “Wir loop” – laku i ngurtesuar i paretit kapilar).

- *Fibrinoidi nga djersitja pa reaksione inflamatore.* Eshte demtim tipik, i shpeshte i paretit arterial, qe ndeshet kryesisht ne aterioskleroze, ne semundjen e hipertensionit arterial dhe ne vaskulopatine nga semundja e rrezeve. Ne kete grup perfshihet dhe pseudopolipi i laringut (“nyja e kengetarit”, ku stroma fibrokonjuktivale permbane depo hialine, fibrinoidi e nganjehere dhe amiloidi.



- *Fibrinoidi nga djersitja me reaksione inflamatore.* Zhvillohet në nefrosklerozën malinje, në hipertensionin arterial malinj, ku fibrinoidi në parietin e arteriolave afferente glomerulare, shoqërohet me reaksion inflamator mononuklearesh.
- *Fibrinoidi nga lëndet acide.* Masa fibrinoide formohet në indin bashkëlidhës, nga efekti koagulues i lëndëve acide në ulçeren e stomakut, ose në lekure dhe në ezofag gjatë djegieve aksidentale me acide.

### 2. 10. 3. Amiloidoza ( $\beta$ -fibriloza).

**Amiloidi**, i emërtuar kështu nga Virchow, për afinitetin ngjyruar si amidoni, është një proteinë patologjike, që depozitohet ekskluzivisht dhe në mënyrë të paktshme në shtrojen e mjedisit ndërqelizor të organeve. Procesi i depozitimit të amiloidit në inde, perkufizohet **amilodoza**, ose më saktë, ky term përfaqëson sëmundjen përgjithësisht sistematike të amiloidozës, nganjëherë dhe dëmtim lokal, i izoluar në një organ. Sëmundja e amiloidozës ka fillim të heshtur e tinzar, por me ecim progresiv dhe kronik, me pasoja dramatike për të sëmurin.

Për më se një shekull, amiloidoza është konsideruar distrofi proteinike, por tashmë është provuar se në theks të disa formave të kësaj sëmundjeje qëndrojnë kryesisht alteracione komplekse të sistemit imunitar. Bazuar në këto observime, amiloidoza u quajt patologji komplekse, probabilitet me origjinë imunitare, por me pas rezultatit se ekzistojnë dhe forma jo imunitare, ose shfaqen si sëmundje sistematike, madje dhe me forma, të cilat nuk mund t'i katalogojmë në raport me ndonjë organ apo sistem të veçantë organeesh. Morfologjikisht, amiloidoza përfaqëson depozitim të fibrilave proteinike patologjike, me strukturë  $\beta$ -molekulare, që Cohen dhe Glenner i emërtuan  $\beta$ -fibrile, ndërsa sëmundjen  $\beta$ -fibriloza, term më i saktë, që shpreh natyrën e sëmundjes. Këto fibrile anormale, depozitohen në mënyrë të heshtur, nganjëherë e në mënyrë misterioze, pa shenja paralajmëruese dhe pa simptoma specifike kliniko - biokimike.

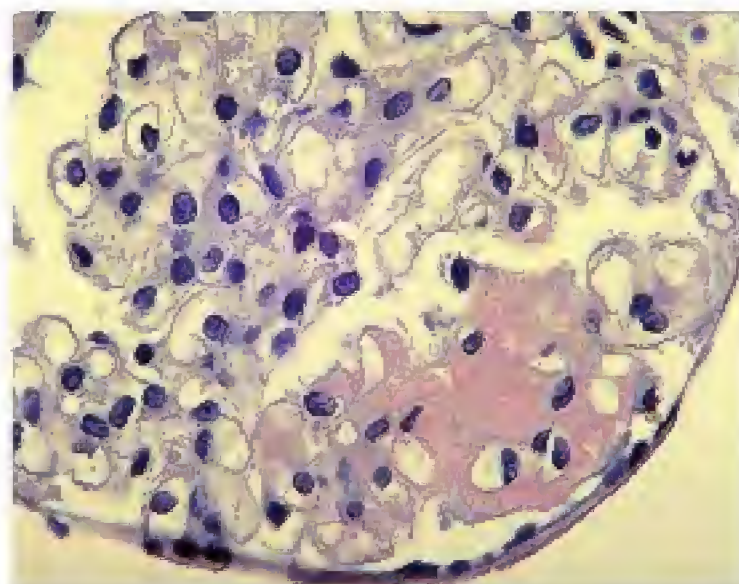


Fig. 2. 73. Depo amiloide në mesangiumin glomerular (e Kuqe e Kongos)

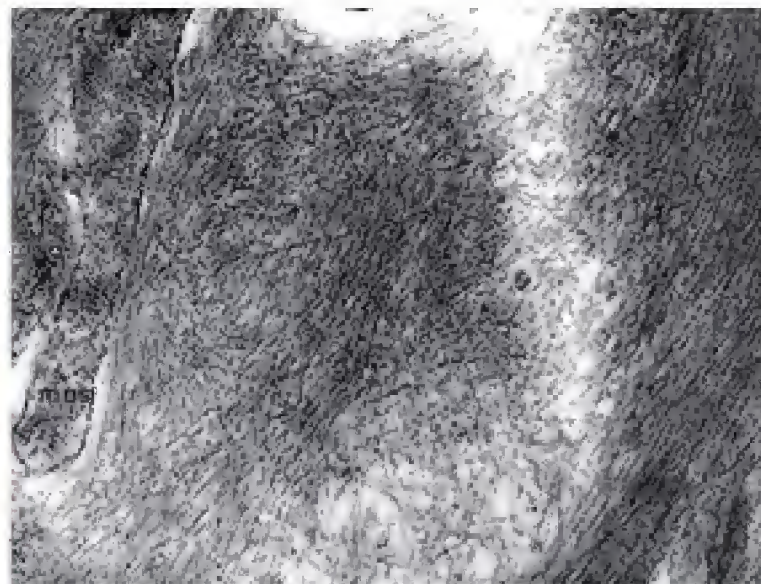


Fig. 2. 74. Pamja në mikroskop elektronik i depozitave dense beta-fibrillare.

#### Karakteristikat morfologjike të $\beta$ -fibrilozës.

**Identifikimi makroskopik** i  $\beta$ -fibrilozës realizohet në materialet biotike dhe autotike, duke i trajtuar sipërfaqen e indit ose të organit me solucion joduesh (Lugol). Me këtë procedurë, depozitat  $\beta$ -fibrilare ngjyrosen në të kuqe të erret, që ndryshohet në blu violet, pasi rilyhen me acid sulfurik.

**Histopatologjia e përgjithëshme.** Strukturat proteinike  $\beta$ -fibrilare depozitohen në formë paketash të dendura, të stivosura ekskluzivisht në shtrojen ekstra-qelizore të indit bashkëlidhës, ku grumbullohen progresivisht deri sa pushtojnë



pjese te konsiderushme te stromes indore e me pas demtojne qelizat parenkimale. Ne mikroskop fotonik, ne ngjyrim me eosine-hematoksiline, depot amiloide kane pamjen e nje materiali extraqelizore kompakt, monomorf, joqelizore, homogjen e lehtesisht acidofil. Me ngjyruet metakromatike (gencian violet, kristal violet etj), depot amiloide marrin ngjyre roze, ne kontrast me ngjyren blu te indit kufizues, paqka se keto ngjyrimet nuk jane ekskluzive. Me tekniken e Kuqe e Kongos (Fig. 2. 73), amiloidi merret ngjyre te kuqe tulle, qe e diferencon nga strukturat normale dhe patologji te tjera te indit bashkelidhes. Kur prerjet indore te ngjyrosura me te Kuqen e Kongos, ekzaminohen ne mikroskop me drite te polarizuar, verehet birifrangjence e dikroizem, ndersa kur ngjyrosen me tioflavina T, dhe ekzaminohen ne mikroskop me rreze ultraviolette, depot amiloide shprehin fluoreshence te gjelber. Kjo metode eshte shume e ndjeshme, pasi identifikon depo te vogla dhe te pavrojtueshme me teknikat tradicionale.

Ne mikroskopine elektronike, depot amiloide kane shembelltyren e nje grile te holle e dense, te perbere nga tufa fibrilesh elegante (Fig 2. 74), te padegezuara me gjatesi 75 – 100 Å. Keto mikrofibrile perbejne 90 % te mases te depozituar ne inde, ku vendosen ne agregate tufash te paketuara ne sens gjatesor, te nderthurrura dhe te kryqezuar ne menyre kaotike e ne rrjeta te dendura. Studimi i strukture fizike, tregon se fibrilet perbehen nga dy elemente:

a. *filamentet*, jane dy ose tre per qdo fibrile, te cilet ne analizen kristalografike me rrezei X, rezulton se qdo njeri prej tyre formohet nga 3-5 njesi strukturale, te emertuar *protofibrile*, te cilat sistemohen pothuajse paralel, ose pjeserisht te gershetuara ndermjet tyre. Qdo njeri prej proteofibrileve ndertohet nga dy subunitete strukturale te quajtura *subprotofibrile*, qe jane te palosura ndermjet tyre ne trajte helike, me plan palosje beta, qe i dha emerit kesaj proteine fibrilare. Struktura fibrilare dhe menyra e paketimit te  $\beta$ -fibrileve, spjegon preferencen per te Kuqen e Kongos dhe birifrangjencen e dikroizmit ne mikroskop me drite te polarizuar.

b. *komponenti periodik (P) dhe glikoproteinat*, perbejne 10 % te mases te fibrileve dhe jane struktura, qe lidhin ne paketa filamentet ndertuese te fibrileve.

#### **Histogeneza e $\beta$ -fibrilozes.**

Grumbullimi progresiv e i pakthyeshem i  $\beta$ -fibrileve fillon ne hapsiren ndermjet qelizesh dhe eneve te gjakut, e cila shpesh, nga nje hapsire virtuale, shndehet ne nje spacium real, i permbytur me depo "amiloide", qe me pas perhapen. Nga ky prezantim, rezulton se histogeneza e amiloidit lidhet me depozitimet e  $\beta$ -fibrileve, qe sistemohen ne shtrojen e mjedisit ekstraqelizor ne trajte fashikujsh te imet e te dendur, te mbeshketur prane e mbi njeri tjetrin, ku grumbullohen, deri ne krijimin e aglomerateve masive, qe shihen si masa kompakte e amorfe.

#### **Struktura biokimike e $\beta$ -fibrileve.**

$\beta$ -fibrilet ndertohen nga disa klase proteinash biokimikisht dhe antigenikisht te ndryshme. Nje grup  $\beta$ -fibrilesh perbehen nga vargje te lehta imunoglobulinash, per cka quhen fibrilet AL (amiloidi nga vargjet e lehta). Grupi tjetër i  $\beta$ -fibrileve, ka ne strukturen biokimike nje proteine te vetme jo imunoglobulinike, e sintetizuar nga melcia, e emertuar fibrili AA (proteina shoqeruese e amiloidit). Keto diferenca biokimike te proteinave fibrilare, shprehen me vecori dalluese ne zgjedhshmerine, shperndarjen dhe depozitimet e tyre ne inde.

-  *$\beta$ -fibrili AL*, ndertohet nga vargjet e lehta kappa ose lambda sidomos te tipi IV te imunoglobulinave me peshe molekulare 10 kD, qe marrin pjese ne strukture ne menyre complete, ose vetem me fragmentin N-terminal, ose me te dy se bashku. Ne rreth 25 % te rasteve me amiloidoze, depot e filamenteve i perkasin proteinet AL, te cilat prodhohen nga qeliza, qe kane aftesi te sintetizojne imunoglobulinat, pra nga plazmocitet, keshtu qe depozitimi ne inde ndodh ne disa



forma diskrazie të limfociteve B. Ky argument konfirmon se pararendesit e proteinës AL janë imunoglobulinat. Shembull klasik i  $\beta$ -fibrilave të tipit AL është mieloma multiple, një patologji tumorale e plazmociteve, në ecurinë e së cilës zhvillohet amiloidoza e gjeneralizuar, nga depo të proteinës fibrilare, që rrjedhë nga vargjet e lehta të imunoglobulinave (proteina Bence-Jones).

-  $\beta$ -fibrili AA, rezultojnë përgjegjëse për 75 % të rasteve me amiloidozë. Kjo proteinë fibrilare nuk ka ngjashmëri strukturale me proteinën AL, çka konfirmon se amiloidoza nuk është vetëm me origjinë imunitare. Polipeptidi AA, me peshë molekulare 8500 kD, përbehet nga 76 aminoacide me prejardhje nga një alfa-1-makroglobuline me 104 aminoacide, me PM 16–18 kD, e emërtuar proteina SAA (Serum Amyloid Associated), e cila sintetizohet në mëlçi dhe është e pranishme në serum në formën e një apoproteine HDLP (lipoproteina me densitet të lartë).

Proteina SAA është identifikuar në grupin e  $\beta$ -fibrilozave, që në të kaluarën emërtoheshin “amiloidoza dytesore”, përkrah tipike për sëmundjet inflamatore kronike. Proteina SAA përfaqëson një perkursor serik, që rritet dhe në mënyrë kalimtare në sëmundjet inflamatore akute, në gjendjet me ethe dhe në shtatzani, por në disa rrethana patologjike depozitohet dhe agregohet jashtëqelizore në formën e  $\beta$ -fibrilave AA.

-  $\beta$ -fibrilave me origjinë të tjerë. Dallohen nga të parat nga përberja e ndryshme biokimike, pasi këto proteina janë një grup pararendësish, që pasi depozitohen jashtëqelizore, shndërrohen në fibrilave AA, ndër të cilat mund të rendisim:

- Transtiretina, është prealbuminë serike, që transporton tirozinën dhe retinolin, por një formë e saj mutante depozitohet në mjedisin jashtëqelizor si  $\beta$ -fibrilave, që ndeshet në disa sëmundje gjenike si polineuropatite “amiloidë” familiare. Një variant i transtiretines, rezultojnë dhe në amiloidozën senile.

-  $\beta_2$ -mikroglobulina, është përberës i vargjeve të lehta të antigenit HLA i klases I, e njohur si proteinë normale e serumit, por dhe e identifikuar si subunitet fibril-lar në amiloidozën e zhvilluar në të sëmurët, që i nënshtrohen procedurave të hemodializës për kohë të gjatë.

-  $\beta_2$ -polipeptidi, i quajtur dhe polipeptidi A 4, ndërton depozitat amiloidë në enet e gjakut të trurit të pacientëve me sëmundjen e Alzheimer. Mendohet se rrjedh nga një pararendës proteinik me PM rreth 79 kD, që zoteron karakteristikat e një glikoproteine transmembranore.

- Polipeptidet, që rrjedhin nga taimi i qelizave të sistemit APUD, janë verifikuar si përberës i depove të amiloidozës, ku ndër më të njohurat janë prokalcitoni-na, proinsulina, ku kjo e fundit rezultojnë se është karakteristike për  $\beta$ -fibrilozën që shoqëron tumorët e gjendrave tiroide dhe të pankreasit.

- Proteina të tjera, që marrin pjesë në formimin e depozitave  $\beta$ -fibrilare, përbejnë një grup të gjërë, ndër të cilat rendisim xhelzolina – proteina e citoskeletit; PrP27-30 peptidi i prionit (encefaliti spongioform); apolipoproteina A1; cistina C ose gama proteina; vargu A - alfa i fibrinogenit; keratina; amilina; lizozima; AH amiloidi nga vargjet e rëndë IgG 14q32 etj.

#### Klasifikimi i $\beta$ -fibrilozës.

Për kohë të gjatë, shumë autorë kufizoheshin në ndarjen e kësaj sëmundjeje sipas shpërndarjes së depove amiloidë në organe, duke e klasifikuar në amiloidozë të gjeneralizuar dhe lokale. Autorë të tjerë u orientuan të verifikojnë klinikisht praninë ose mungesën e një rrethane predispozuese e të identifikueshme lehtësisht, duke e ndarë këto sëmundje në format paresore dhe dytesore.

Verifikimi i strukturs fizike dhe në veçanti i përberjes biokimike të fibrilave amiloidë, krijoj një vizion të gjërë për këto sëmundje, që shmang konfuzionin me klasifikimet e njehshme të pjesëshme. Pavaresisht nga veçoritë dalluese në



shprehjet kliniko-biologjike dhe bashkezhvillimin me semundje e sindrome te tjera, morfopatogeneza deshmon se “amilodoza” eshte nje semundje komplekse e unike, qe bashkon nje heterogjenitet afeksionesh, qe kane te perbashket depozitim ekstrasqelizore te proteinave anormale betafibrilare. Pra, siç shihet,  $\beta$ -fibrilozat i bashkon dhe fakti, se faktore te ndryshem patologjike veprojne se pari per te prodhuar prekursorët proteinike, te cilet finalizohen ekstrasqelizore ne  $\beta$ -fibrile AL dhe AA, ose ne tipe te tjere  $\beta$ -fibrilesh, duke formuar depozita anormale ne inde. Ky koncept e ka revizionuar plotesisht ndarjen ne format paresore e dytesore te  $\beta$ -fibrilozes. Ne kete plan, beta-fibrilozat hereditare dhe pse perfaqesojne nje grup me vete, prezantohen me karakteristika heterogene klinike dhe morfologjike, por qe i bashkon depozitimi i  $\beta$ -fibrileve ne organe te ndryshme. Nga ky perkufizim, klasifikimi bazohet ne ballafaqimin e kategorive klinike, ne shperndarjen indore te formave morfologjike te depove, ne natyren e perberjes biokimike si te prekursoreve dhe te vetë  $\beta$ -fibrileve. Ne baze te ketyre kriterëve, format kliniko morfologjike te  $\beta$ -fibrilozes jane:

**1.  $\beta$ -fibriloza e diskrazive immunitare.** Edhe pse te grupuara nen nje emertim pak sa te mjergullt, ne fakt i referohen disa semundjeve, qe kane te perbashket proliferimin plazmoqelizor te pakontrolluar, te shoqeruar me nivele te larta te imunoglobulinave ne plazem, ose shtim i nje vargu polipeptidik te imunoglobulinave (kappa o lambda), qe se bashku perfundojne me depozitim ne shtrojen jashtqelizore ne trajten e  $\beta$ -fibrileve-AL. Kjo forme shihet ne semundje si mieloma multiple, gamapatite monoklonale (makroglobulinemia e Waldenstrom, semundja me vargje te renda, plazmocitoma e izoluar, limfomat nodulare, limfomat B, agamaglobulinemia etj. Prekursorët imunoglobulinik te identifikuar ne gjak, jane perkufizuar ne total si komponenti M, qe i referohen proteines Bence-Jones te mieloma multiple. Rreth 10 % e te semureve me mieloma multiple zhvillojne amiloidoze sistemike, te shprehur me depo te betafibrileve ne veshka, shpenetke, melçi, limfonode etj.

**2.  $\beta$ -fibriloza sistemike “idiopatike” e shoqeruar me immunocite.** Ne disa raste, depot e  $\beta$ -fibrileve AL, nuk kane lidhje me asnje lloj semundje, por zhvillohen ne terrenin e shtimit te plazmociteve, qe duke mos qene nje entitet morboz i perkufizuar, ka diktuar emertimin  $\beta$ -fibriloza e shoqeruar me immunocite. Ne kete forme, prania e  $\beta$ -fibrileve ne inde eshte pasoje e proliferimit te plazmociteve, qe prodhojne vargje te lehta imunoglobulinike, qe me pas depozitohen ne inde si fibrile AL. Tradicionalisht klasifikohet si “amiloidoze primare”.

**3.  $\beta$ -fibriloza reaktive sistemike.** Eshte forma me e shpeshte, e cila perfaqeson rreth 70 % te rasteve me semundje komplekse  $\beta$ -fibrilare. Ne kete grup, depot kane shperndarje sistemike dhe jane vargje polipeptide fibrilare te tipi AA, qe rrjedhin nga prekursori i tretshem, proteina serike SAA. Tradicionalisht, keto forma permblidheshin ne grupin e “amiloidozave dytesore”, pasi shoqerojne nje semundje kronike inflamatore, ose semundje tjeter kronike, te lidhur me pranine e nje stimuli imunologjik permanent (kronik). Gjendjet patologjike te shoqeruara me  $\beta$ -fibriloze reaktive sistemike, perfshijne disa semundje inflamatore kronike si TBC, lepra, bronhektazia, osteomieliti kronik, artriti reumatoid dhe semundje te indit bashkelidhes me natyre autoimune si dermatomioziti, sklerodermia. Ndermjet ketyre, artriti reumatoid mbetet aktualisht afeksioni me i shpeshte i  $\beta$ -fibrilozes, qe ndeshet ne rreth 25 % te pacienteve me kete semundje. Njekohesisht,  $\beta$ -fibriloza zhvillohet dhe ne nje varg semundjesh kronike te traktit gastrointestinal, si semundja Crohn, koliti ulçeröz etj. por mund te shoqeroje dhe patologji tumorale te tipit jo imunitar si karcinomen e veshkave, semundjen e Hodgkin etj. Rezulton, se te droguarit me heroinë, kane indeks te larte te  $\beta$ -fibrilozes sistemi-



ke nga proteina fibrilare AA. Organet me të shpeshte, që preferojnë depozitat e  $\beta$ -fibrileve AA janë melçia, shpenetka, veshkat, suprarenet, tiroidia e limfonodet.

**4.  $\beta$ -fibriloza hereditare - familjare.** Perbejne nje grup te gjere  $\beta$ -fibriloze me karakter hereditar e familjar, ku shumica e tyre ka shperndarje ne zona gjeografike te kufizuara. Bazuar ne vendin ku u diagnostikuan per here te pare, perdoret emertimi individual i tyre si amilodoza Portugeze, Izraeliane, Indiana (USA), Gjermane, Daneze, Islandeze, Finlandeze etj. Ne baze te karakteristikave kliniko morfologjike ndahen ne forma sistemike e lokale, ndersa sipas Glenner diferencohen ne format neurogene (4 nentipa) dhe format jo neurogene (6 nentipa).

**4. 1. Amilodoza hereditare neurogene.** Përfshihen 4 nentipa:

- *neuropatia portugeze*, e pershkruar per here te pare nga Andrade (1968) ne nje familje portugeze e me pas u diagnostikua ne Japoni, Suedi, USA, Angli, çka deshmohet per shperndarjen gjeografike. Semundja karakterizohet nga transmetimi autosomik dominant dhe manifestuar klinikisht me polineurit sensitiv e motor te gjymtyreve te poshteme, me pas shtrihet ne sistemin nervor autonom, me çrregullime gastrointestinale dhe amiloidoze. Krahas depozitave  $\beta$ -fibrilare ne qelizat e Schwan e ne aksonet e nervave, keto fibrile depozitohen dhe ne enet e gjakut te gjitha organeve. Prekursori i  $\beta$ -fibrileve ne kete semundje, eshte transtiretrina me mutacion 30, me strukture biokimike, qe nuk ngjane me dy format kryesore AL dhe AA, per çka eshte emertuar fibrili AF (fibrili i amiloidozes familiare).

- *neuropatia indiana*, u pershkrua per here te pare ne nje familje me origjine zvicerane, por me banim ne shtetin Indiana (USA), por me pas u diagnostikua dhe ne Maryland. Klinikisht shprehet me polineuropati te gjymtyreve te siperme dhe sindromin e tunelit karpal, turbullime te trupit vitroz te syrit, sklerodermi, hepatosplenomegali dhe me çrregullime elektrokardiografike. Depot e  $\beta$ -fibrileve shihen dhe ne miokard, ne enet e gjakut, ne gjuhe, ne laring, ne melçi, ne shpenetke, ne veshka, ne suprarenene, ne prostate etj. Ne strukturen biokimike te  $\beta$ -fibrileve eshte verifikuar transtiretrina me mutacion ne pozicionin 84.

- *neuropatia Iowa*, eshte neuropati e gjymtyreve te poshtme e shoqeruar me nefropati dhe ulçera peptike gastroduodenale e me amiloidoze sistemike.  $\beta$ -fibrilet jane me origjine nga apolipoproteina A1 (11q23-qter). Depozitimet jane sistemike e krahas prekjes te nervave periferike dhe te rrenjeve nervore te sistemit nervor autonom, gjinden dhe ne veshka, ne paretet e eneve te gjakut, ne gonadet, suprarenenet, shpenetke dhe ne kristalin.

- *neuropatia finlandeze*, shprehet me polineurit te nervave te kokes (nervi facial, nervi akustik), me distrofi retikulare te kornese dhe amiloidoze te gjeneralizuar. Depot  $\beta$ -fibrilare gjenden ne veshka, ne miokard, ne paretet e arterieve e ne lekure. Ne perberjen biokimike te  $\beta$ -fibrileve eshte identifikuar xhelzolina, me mutacion dhe me zevendesimin e asparagines me aspartat ne pozicionin 187..

**4. 2. Amilodoza sistemike jo neurogene.** Përfshihen disa semundje, qe nuk zhvillojne neuropati, por ne ecuarine e tyre bashkeshoqerohen nga depozitimi i  $\beta$ -fibrileve AA ne organe. Ne kete grup përfshihen disa forma betafibriloze.

- *Ethja familjare mesdhetare*. Eshte emertuar kesisoj pasi takohet ne menyre origjinale ne popullaten mesdhetare, kryesisht prek izraelianet (Safaret), arabet, armenet, por ne fakt eshte semundje kozmopolite, pasi prek dhe popuj te tjere. Rreth 90 % e subjekteve te prekur nga kjo semundje jane me moshe nen 20 vjec. Ne ecuarine e semundjes shfaqet proteinuria masive, qe eshte rezultat i demtimit te veshkave nga  $\beta$ -fibriloza. Depot amiloide prekin dhe organe te tjera si mushkerine, mukozen intestinale, suprarenet, tiroiden, gonadet, por nuk preket melçia.



Depozitimet  $\beta$ -fibrilare ne organe jane te tipit AA dhe paraprihen me prani ne serum te proteines SAA gjate episodeve te ethes, por me qe kjo proteine nuk katabolizohet, do te depozitohet ekstraqelizore ne forme fibrilesh AA.

- *Nefropatia  $\beta$ -fibrilare e Ostertag*. Eshte semundje me transmetim hereditar autosomik dominant, e shoqeruar me glomerulopati betafibrilare, ku depozitimet e fibrileve ne mjedisin mesangial, rrethohen nga qeliza gjigande multinukleare. Krahas veshkave, prekin melçia, shpenetka dhe paretet e arterieve.

- *Kardiomiopatia  $\beta$ -fibrilare daneze*. Prek ne menyre te preferuar zemren, ku shkakton kardiomegali nga depozitimi i  $\beta$ -fibrileve ne intersticin miokardial.  $\beta$ -fibrilet, kane ne strukture  $\beta$ -proteinen A4, e ngjashme me ate te semundjes se Alzheimer. Depot gjenden dhe ne organe te tjere, si ne paretet e eneve te medha dhe te vogla te gjakut, ne mushkeri, ne gjuhe por edhe ne nervat periferike.

**5.  $\beta$ -fibriloza nga hemodializa.** Te semuret, qe jane te detyruar t'i nenshtrohen per kohe te gjate dhe ne shume seanca procedurave te hemodializes per insuficiencen renale kronike, pesojne amiloidoze te veshkave. Depozitimet e fibrilive jane me origjine nga  $\beta$ 2-mikroglobulina, e pranishme ne perqendrime te larta ne serumin e te semureve me patologji veshkore dhe qe nuk eliminohet nga sistemi i membranave filtruese te dializes, por mbetet ne qarkullim. Ne 70 % te semureve qe bejne dialize, ndodh depozitimi i  $\beta$ -fibrileve ne sinoviale, ne artikulacionet dhe ne kellefin mbeshtjelles te tendineve te rajonit radiokarpal.

**6.  $\beta$ -fibriloza e izoluar, ose lokale.** Rezulton se disa subjekte kane depo  $\beta$ -fibrilare ne nje organ te vetem, ose ne nje pjese te organit, ku paraqiten ne trajten e nje nyje, qe jo rralle imiton nje neoplazi. Depozitimi lokal i  $\beta$ -fibrileve shihet ne mushkeri, ne laring (pseudopolipi i kengetarit), ne lekure, ne veshiken urinare, ne gjuhe, ne zonen retroorbitale etj.

Mikroskopikisht, depot tipike  $\beta$ -fibrilare, jane te rrethuara nga infiltrate limfocitare dhe plazmocitare. Natyra biokimike e  $\beta$ -fibrileve ne formen lokale varet nga rrethanat qe kane favorizuar precipitimin e proteines prekursor, si p.sh ne amiloidozen islandeze, verifikohet cistatina C, ose cistatina  $\gamma$ , ne raste te tjera fibrilet AL, te cilat jane nje forme e lokalizuar e amiloidozes imunocitare.

**7.  $\beta$ -fibriloza endokrine.** Ne disa semundje dhe tumore endokrine, si p.sh ne karcinomen medullare te tiroides, ne tumoret e ishujve endokrine te pankreasit, ne feokromocitoma dhe ne karcinomat e padiferencuara te stomakut, kane dhe amiloidozes. Ne keto tumore mendohet se ndodh nje konvertim ne rruge enzimatike i hormoneve peptidik ose i prohormoneve ne  $\beta$ -fibrile, qe depozitohen ne stromen e tumoreve. Kjo lloj amiloidoze verifikoet dhe ne ishujt Langerhans te pankreasit ne diabetin sheqerit, ku shkakton demtimin e qelizave endokrine.

**8.  $\beta$ -fibriloza senile (e plakjes).** Zhvillohet me depozitime ne vatra te lokalizuara te  $\beta$ -fibrileve, duke u manifestuar ne tre variante kliniko morfologjike:

-  *$\beta$ -fibriloza senile e zemres*, prek moshat e avancuara dhe shprehet me depo amiloide ne shtresen subendokardiale e ne thellesi te stromes intersticiale te miokardit. Ne ndertimin biokimik te proteines fibrilare merr pjese nje komponent fibrilar ASH, qe eshte forme mutante e transtiretines (1p36.2), çka orienton se per  $\beta$ -fibrilozen senile te zemres mund te ekzistojne dhe baza genike.

-  *$\beta$ -fibriloza senile e aortes*, zhvillohet ne menyre te pavarur nga  $\beta$ -fibriloza e miokardit dhe takohet ne subjekte me moshe mbi 80 vjeç. Depot amiloide verifikohen ne shtresen intimele te aortes, ku jane te shumta e difuze. Keto fibrile perbehen nga struktura biokimike te nje forme mutante te transtiretines, por ne raste te vecanta eshte verifikuar dhe prania e fibrileve AL.

-  *$\beta$ -fibriloza senile cerebrale*, eshte nje tip kurjoz i kesaj semundjeje, qe krijohet nga depozitimi si i fibrileve proteinike nga degjenerimi neurofibrilar dhe nga



pllakat senile, që zhvillohen në plakjen e trurit, në demencën senile dhe demencën presenile të Alzheimer. Depot e trurit kanë strukturë fibrilare (pllaka senile) dhe filamente helikoidale intraqelizore (nga degjenerimi neurofibrilar), që janë vargje të  $\beta$ -proteines A 4, e cila rrjedh nga katabolizmi i një proteine, që është perberës i membranës qelizore dhe që kodifikohet nga një gen i vendosur në kromozomin 21. Perderisa mRNA-ja, që kopjon këtë proteinë është në të gjitha qelizat e subjekteve me sëmundjen Alzheimer, dhe sëmundjen Down (trisomia 21), atëherë depot e  $\beta$ -fibrilare, do të gjenden vetëm në SNQ.

Tjetër proteinë  $\beta$ -fibrilare e trurit, është ajo e identifikuar në encefalitit spongioform (S. Jakob Creutzfeldt), për të cilën mendohet se është me origjinë nga prioni (proteinaceous infectious particles), që vendoset në membranën e qelizave neuronale. Kur prioni pëson mutacione punktiforme, deletione ose insercione, atëherë prodhon një proteinë patologjike dhe rezistente ndaj proteazës në krahasim me format normale. Një fragment i kësaj proteine patologjike nuk katabolizohet dhe për rrjedhojë grumbullohet në trajtën e  $\beta$ -fibrilave, brenda qelizave nervore, por kryesisht ekstraqelizore, si ndodh me  $\beta$ -proteinën A4.

#### **Diagnoza morfologjike e $\beta$ -fibrilozës.**

Diagnoza histopatologjike bazohet ekskluzivisht në identifikimin në prerjet indore të depove amiloide ekstraqelizore. Për këtë qëllim përdoren teknika të posaçme histopatologjike, të cilat shprehin karakteristika ngjyuese të  $\beta$ -fibrilave, që ndryshojnë nga strukturat e tjera normale e patologjike. Teknika më komune për diagnozën, është përpunimi i prerjeve indore me të Kuqen e Kongos, ku reagenti ngjyros vetëm depot e  $\beta$ -fibrilave, që marrin ngjyrë të kuqe tërë (Fig. 2. 75) dhe bifrangjencë të gjelbrë e dikroizem në ekzaminim me mikroskop me dritë të polarizuar. Kur prerjet indore të trajtuara me Tioflavin T, ekzaminohen në mikroskop me rreze ultravijet,  $\beta$ -fibrilet krijojnë fluoreshencë të gjelbert tipike (Fig. 2. 76), që lejon të zbulohen dhe fraksione të vogla, që nuk arrihen të shihen me të Kuqen e Kongos. Pavarësisht nga përparesitë për diagnozën, histopatologjia jep informacion të kufizuar në identifikimin e tipit të proteinës fibrilare të depozituar, megjithatë mund të japë orientim më të vërtetë, sepse fibrilet AA, që shkaktojnë numurin me të madh të  $\beta$ -fibrilozave, e humbin afinitetin për të Kuqen e Kongos, kur prerjet indore me parë trajtohen me permanganat kaliumi. Kjo veti shfrytëzohet për diagnozën diferenciale të depove me fibrilet AA, nga ato të krijuara nga fibrilet AL, që ruajnë afinitetin ngjyruës dhe kur trajtohen me permanganat.

Organet më komune për të marrë materiale për biopsi janë veshkat, mukoza rektale dhe mukoza e gingivave. Vitet e fundit, po aplikohet ekzaminimi mikroskopik i agoaspiratit të marrë në indin dhjamor të barkut, që pasi ngjyrosët me të Kuqen e Kongos dhe me Tioflavin T (ekzaminim me mikroskop me fluoreshencë), ka treguar një ndjeshmëri specifike në diagnozën e  $\beta$ -fibrilozës sistematike.

#### **Organopatologjia e $\beta$ - fibrilozës.**

Është sëmundje komplekse, me karakter sistematik të çrregullt, ku depot  $\beta$ -fibrilare janë ekstraqelizore e nuk shprehin preferencë për organe të veçanta, fakt që bashkon një heterogjenitet afeksionesh me depo patologjike të fibrilave  $\beta$ -helikoidale. Format me depozitime të  $\beta$ -fibrilave AA, kanë karakter sistematik dhe preferojnë veshkat, mëlçinë, limfonodet, suprarenet etj., ndërsa proteina fibrilare AL, intersojnë më shpesh zemrën, traktin gastrointestinal, sistemin nervor qendror e periferik, lekuren, mushkeritë, gjuhen, laringun etj. Veçoritë morfologjike dhe topografike në organet e prekura janë:

**Veshkat:** Janë organet që preken më shpesh dhe potencialisht më të rënda në aspektin klinik e morfologjik. Amilodoza rasteset në 2.5 – 5 % të biopsive renale,



madje ne ne keta te semure, perben shkakun e vdekjes nga insuficiencia kronike veshkore.

Strukturat me te preferuar nga  $\beta$ -fibrilet jane glomerulat, por nuk kursehet indi bashkelidhes intersticial peritubular, arteriet dhe arteriolat. Depot  $\beta$ -fibrilare ne glomerul zgjedhin mjedisin mezangial, ku vendosen ne masa dense, homogjene te shoqeruara me trashje te membranes bazale te kapilareve.

Ne mikroskop elektronik, depozitimi fillestar i  $\beta$ -fibrileve ndodh ne faqen endoteliale te mezangiumit dhe me pas pushton teresisht kete mjedis, ku shtyp e shkaterron qelizat mezangiale. Rritja e depove lendon qelizat endoteliale, çka çon ne mbyllje te kapilareve dhe glomeruli shnderrohet ne nje mase homogjene, qe mbyll spaciumin urinar. Ne intersticin veshkor, depot  $\beta$ -fibrilare vendosen per rreth membranes bazale tubulare, qe peson trashje te çrregullta, deri sa njesohet me indin bashkelidhes intersticial. Preket dhe rrjeti vaskular, sidomos intima e arterieve e te arteriolave glomerulare.



Fig. 2. 75. Depo beta-fibrilare ne vazat e gjakut te intestinit (Kuge e Kongos).

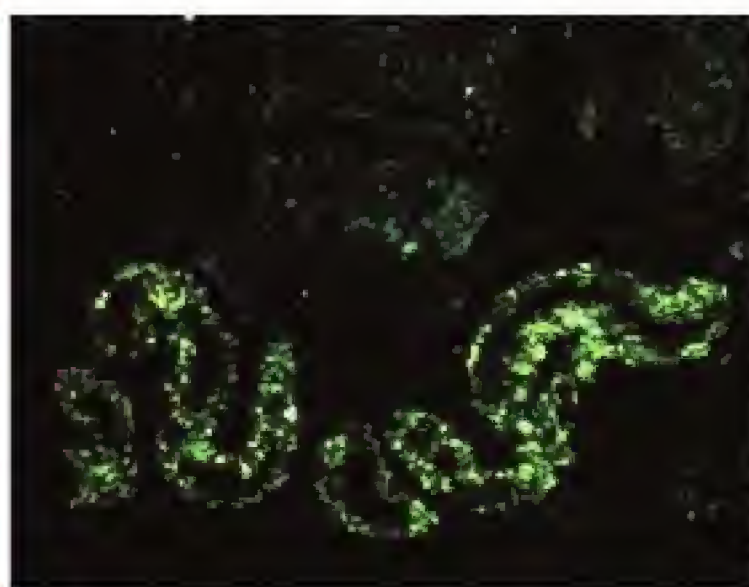


Fig. 2. 76. Ngjyrimi me Tioflavin T. I njeiti rast, pamje ne mikroskop me rreze ultraviolet.

**Shpenetka:** Eshte nder organet e preferuara nga depozitimet betafibrilare, qe jane te shumta dhe difuze, aq sa krijojne splenomegali. Depot e  $\beta$ -fibrileve ne shpenetke zgjedhin dy struktura: kryesisht pushtojne folikujt splenik, ku jane difuze e te medha, aq sa makroskopikisht krijojne nje pamje tipike, qe autoret klasik e emertuan *shpenetka sagu*. Ne raste te tjera,  $\beta$ -fibrilet depozitohen ne paretet e sinuseve splenike e ne stromen e pulpes, duke krijuar nje pamje makroskopike te veçante, te emertuar *shpenetka lardasse*.

**Melçia:**  $\beta$ -fibrilet depozitohen ne hapsirat e Disse, ku shtohen ne menyre progresive pergjate sinusoideve, duke marre trajta kordonash homogjene dhe amorfe, qe arrijne deri ne hapsirat portobiliare. Zmadhimi i ketyre depozitave, krijon nje pamje makroskopike karakteristike, e ngjashme me sallamin lardas, per çka autori Christensen e emertoj *melçia lardasse*.

**Zemra:**  $\beta$ -fibriloza e zemres takohet ne te gjitha tipat e amiloidozave sistemike, por me shpesh ndeshet ne persona, qe vuajne nga diskrazia imunocitare. Depot amiloide fillimisht preferojne zonen subendokardiale e me pas shtrihen ne intersticin e miokardit, ku mund te shkaktojne atrofi te qelizave miokardiale. Ne shume raste, depot  $\beta$ -fibrilare jane te ndara ndermjet tyre dhe te shperndara ne menyre te çrregullt. Depot  $\beta$ -fibrilare prekin dhe intimen e arterieve e ne veçanti te arteriolave, ku çojne ne ngushtim deri ne mbyllje te hapsires vaskulare.

**Trakti gastrointestinal:** Depot  $\beta$ -fibrilare interesojne te gjitha nivelet dhe pjeset perberese te ketij aparati, duke nisur nga hapsira e gojes (gjuha, gingivat) e ne vazhdim ezofagu, stomaku, zorra e rektumi. Fillimisht depot amiloide jane ne paretin vaskular e perivaskulare dhe ne vazhdim depertojne, shtrihen e pushtojne



zonat fqinje të stromes submukozale, muskularen dhe subserozen. Rritja e depozitave  $\beta$ -fibrilare, çon në fuzionimin e tyre deri në formimin e dëmtimeve të dukeshme makroskopikisht, të cilat paraqiten në trajtë pllakash o bandash ngjyë gri. Rritja e depove patologjike në gjuhë, shkakton makroglosinë, një dëmtim, që i pat sugjeruar autorët klasike të emertojnë "amiloidoza tumorale e gjuhës".

**Truri:** Depot amiloidike të trurit janë të perbera nga struktura fibrilare (pllaka senile) dhe nga filamente helikoidale intraqelizore (degenerimi neurofibrilar). Proteina  $\beta$ -fibrilare të trurit që gjendet në encefalitin spongioform, me që nuk katabolizohet, depozitohet në brendësi të qelizave nervore e në mjedisin ekstraqelizor. Në sëmundjen e Alzheimer, depot amiloide interesojnë dhe intimen e vazave intracerebrale.

**Organet endokrine:** Beta-fibriloza i prek të gjithë keto organe. Në gjendrën suprarenale depot  $\beta$ -fibrilare janë extraqelizore dhe nisin në membranën bazale të shtresës të qelizave kortikale e progresivisht avancojnë në shtresat e thella. Pamje të ngjashme shihen në hipofizë e në tiroide, ndërsa në pankreas preferojnë ishujt endokrine, ku shkaktojnë stromën delikate e shkaktojnë atrofi të qelizave, duke provokuar diabetin e sheqerit.

## 2. 11. KALCIFIKIMI PATOLOGJIK QELIZOR DHE INTERSTICIAL.

Depozitat e kriprave të kalciumit në qeliza dhe në indin bashkelidhës intersticial, krijojnë kalcifikim patologjik të indit, që zakonisht shoqërohet me prani dhe të elementeve të tjera minerale si të hekurit, magnezit, fosforit. Dallohen dy tipa kalcifikimi:

### 2. 11. 1. Kalcifikimi distrofik.

Është procesi i depozitimit të kalciumit dhe i kriprave të tij brenda qelizave, në mjedisin jashtë qelizor ose në të dyja së bashku. Kalcifikimi distrofik shihet në të gjitha indet, mjafton që ato të kenë pësuar modifikime të rënda regresive ose nekrotike. Dëmtimet kalcifikuese shoqërojnë dhe sëmundje të ndryshme si tuberkulozin kronik të mushkerive e të limfonodeve; zhvillohet në valvulat e zemrës të lënduara me parë, madje e përkeqësojnë funksionin e tyre; shfaqet në vendin e fiksimit të protezave valvulare të zemrës; në inde që kanë pësuar dëmtime të fibrave elastike, si në pseudoxantoma elastike; në cikatricet e vjetra; ndodh në stromën e tumoreve; në paretet e aortës e të arterieve të mëdha me aterosklerozë, në arteriet e mëdha; në strukturat kompakte, si në kristalinin e syrit etj. Depot kalcike krijojnë formacione të dukeshme makroskopikisht në inde, ku paraqiten në trajtë nyjesh të vogla, ose në masa të mëdha me konsistencë të fortë, ngjyë të bardhë dhe me kufij të spikatur.

Mikroskopikisht, depot e kalciumit krijojnë shembelltyrë tipike në trajtë granulash të imeta, të dendura, bazofile, amorfe, por mund të shfaqen dhe si fragmente e masa të çrregullta. Për identifikimin e depove të kriprave të kalciumit, perdoret teknika e ngjyrimit sipas Van Cossa, që u jep këtyre formacioneve ngjyë të zeze (Fig. 2. 77). Ndodh, që kalcifikimi të fillojë dhe në një qelizë e vetme nekrotike, madje kjo mund të përbejë berthamen fillestare, mbi të cilën më pas depozitohen shtresa kalciumi, që duke u shtuar njëra mbi tjetrën, formojnë një masë lamelare kompakte, të emërtuar "corpus psammomatosum" (do të thotë trupa të ngjashme me kokërrizat e reres) (Fig. 2. 78).

Përfaqëson procesin e depozitimit të kriprave të kalciumit në inde normale, në rrethana hiperkalcemie. Ndeshet gjatë disa sëmundjeve si hiperparatiroidizmi, në



neoplazite primitive dhe metastatike të kockave, në insuficiencën kronike veshkore të shoqëruar me retension të fosfateve (hiperparatiroidizëm dytesor), në sarkoidozën sistematike, në neoplazite primitive të kockave si mielloma multipleks, në leuçemite, në metastazat kockore, në hiperkalcemine idiopatike infantile nga ndjeshmëria anormale për vitaminën D (sindroma Williams), ose në insuficiencë kortikale të supreneve (sëmundja Addison) etj.

Shkaqe të tjera janë helmimi nga alumini (dializat kronike), sindroma e qumeshtit alkalik, që zhvillohet nga përbajtja e tepruar në qumesht të kalciumit dhe të lendeve antiacide (karbonat kalciumi). Në këtë tip kalçifikimi nuk kemi demtime qelizore si në formën e mëparshme, prandaj fenomeni i depozitimit të kriprave të kalciumit mund të zhvillohet kudo në organizëm, në veçanti frekuenton më shpesh ato organe, që pasi i humbin lëndet acide, krijojnë terren alkalik, i cili favorizon depozitimin e kalciumit dhe të kriprave të tij.

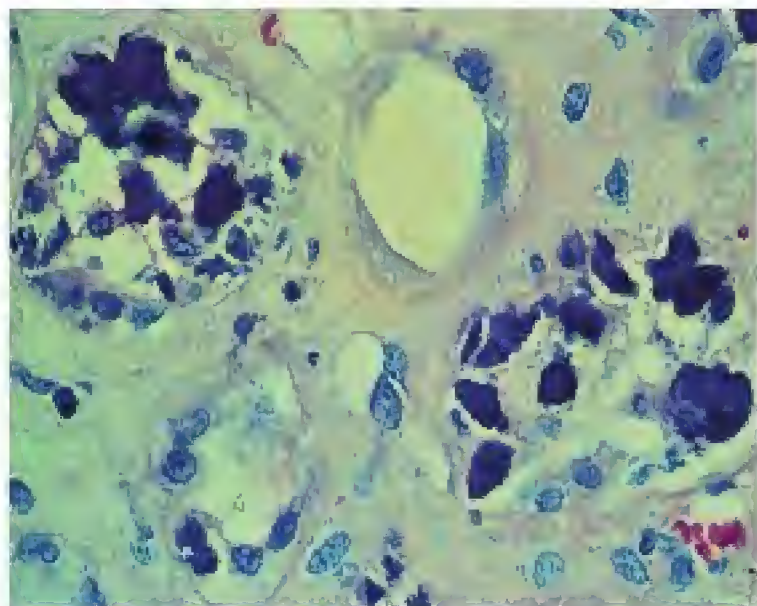


Fig. 2. 77. Depozitat e kriprave të kalciumit në tubujt e veshkave (ngjyrimi Von Kossa).

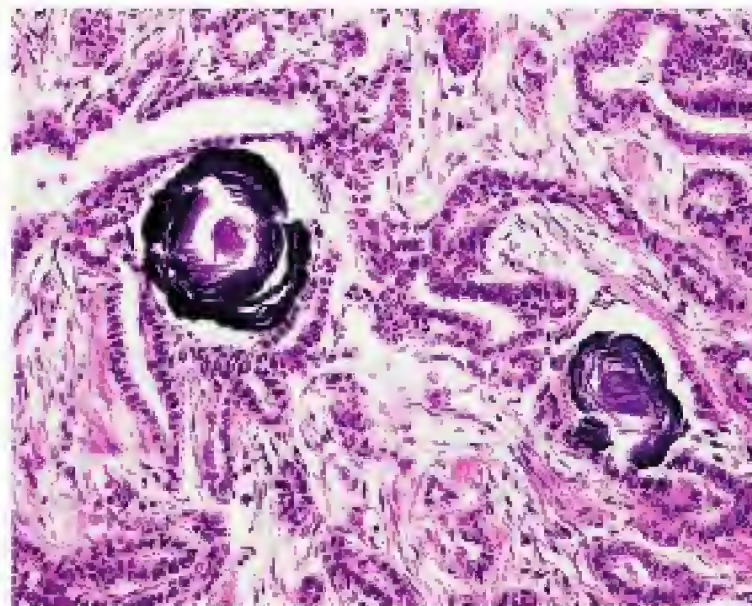


Fig. 2. 78. Trupat psamomatoz, në stromën e karcinomës të tiroidës

**Patogjeneza e kalçifikimit distrofik.** Mekanizmi i kalçifikimit bazohet në shfaqjen në inde të formacioneve kristalline të fosfatit të kalciumit në formën e hidroksiapatitit (i përbërë nga 10 atome kalciumi, 7 grupe fosfate, 2 hidroksile). Normalisht, koncentrimi i joneve të kalciumit në mjedisin extraqelizor është mijëra herë më i lartë se ai në mjedisin intraqelizor dhe ekuilibri mes tyre mbahet nga permeabiliteti membranor dhe nga presionet osmotike e onkotike ndërmjet dy mjediseve. Procesi i kalçifikimit kalon në dy faza:

1. nisja e depozitimit brenda qelizor (në mitokondret e qelizave të vdekura),
2. grumbullimi në mjedisin jashtëqelizor, ku kalciumi ose kriprat e tij depozitohen fillimisht në trajtën e një pluhuri të imët, i cili gradualisht shndërrohet në granula, e më pas duke u shtuar krijon pllaka të grumbuj masiv, që arrijnë përmasa sa mund të shihen dhe makroskopikisht.

Kalçifikimi distrofik është verifikuar si në rrethana me nivel serik normal të kalciumit, por dhe në mungesë të ndryshimeve sistematike të metabolizmit të tij. Depozitimi i kalciumit ndodh në ato zona ku rritet alkaliniteti lokal i indit, në inde nekrotike, por nuk ndodh në indin normal. Kalçifikimi në mjedisin jashtëqelizor, implikon fosfolipidet, të cilat janë në formë fshikzash (përmasa 200  $\mu$ ) të mbështjella me membranë, me prejardhje nga qelizat e demtuara e nga qelizat e plakura. Këto fshikza fosfolipidesh, e fiksojnë kalciumin dhe në mënyrë të përcaktuar zhvillojnë kalçifikimin distrofik. Kalciumi përqendrohet në fshikza për afinitetin që ka për fosfolipidet acide dhe kështu tërhiqet nga fosfatazat membranore. Ky proces kalon në disa faza:

- a. jonet e  $\text{Ca}^{2+}$  lidhen me fosfolipidet e membranave të fshikzave;



- b. fosfataza e membranës çliron grupe fosfatesh që lidhin  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- c. cikli i lidhjes të  $\text{Ca}^{2+}$  me fosfatet përsëritet, duke provokuar rritjen e përqendrimit lokal e krijimin e depove kalcike pranë membranave;
- d. ndodhin ndryshime strukturale në grupimet e kalciumit me fosfatet, nga lidhjet e të cilëve formohen mikrokristalet e hidroksiapatitit, që pasi shtohen e çajnë membranën e depozitohen në stromën e indeve.

Formimi i kristaleve të hidroksiapatitit është në varesë të koncentrimin të joneve të  $\text{Ca}^{2+}$  e të  $\text{PO}_4^{3-}$  në mjedisin extraqelizor, por është dhe nën efektin frenues të kriprave të tjera minerale, ndërkohë që influencohet nga prania e fibrave kolagjene të demtuara, sidomos kur janë të fragmentuara, të cilat e përshejtojnë krijimin e kristaleve të hidroksiapatiteve.

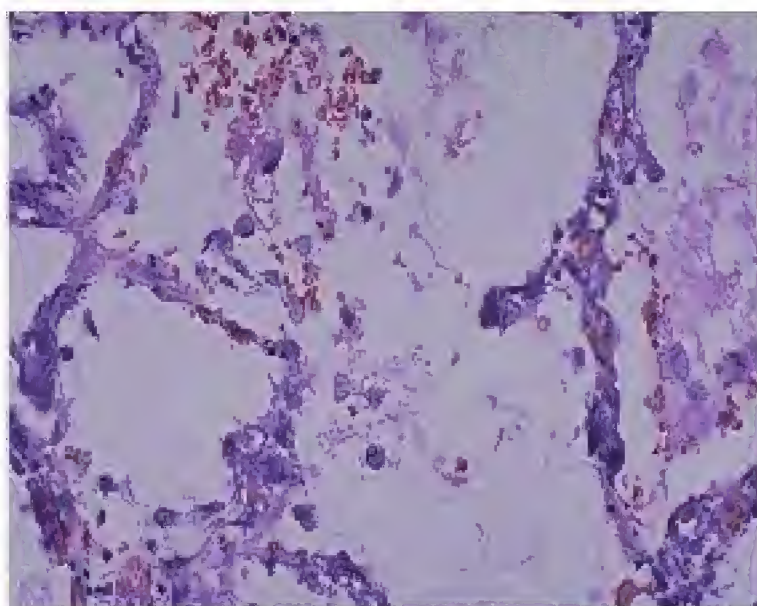


Fig. 2. 79. Depozita grimcash kalciumi në septet interalveolare të mushkerisë.

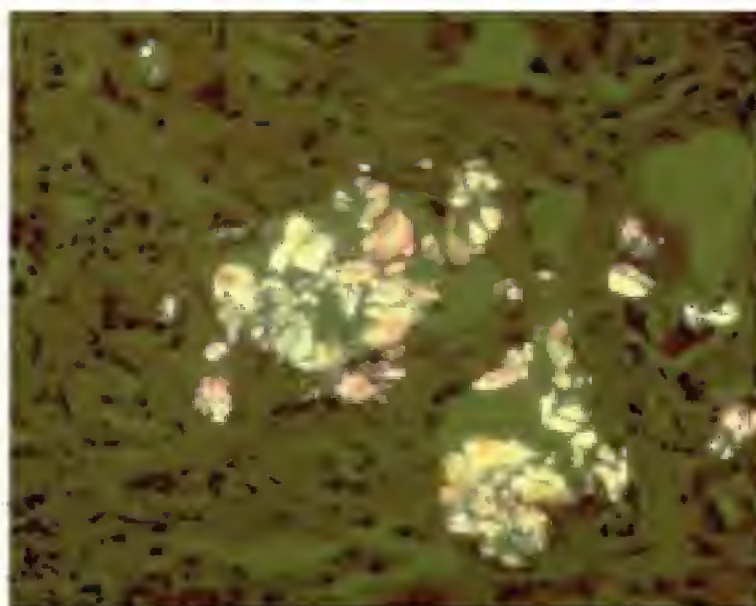


Fig. 2. 80. Kristalet e kalcio oksalatit në tubujt proksimal të veshkave.

### 2. 11. 2. Kalcifikimi metastatik.

Kalcifikimi metastatik intereson disa organe, ku kryesisht godet dhe demton indin bashkelidhes të veshkave, mushkeririve, stomakut, lekures dhe intimen e eneve të gjakut. Në disa organe, depot e kalciumit mund të marrin permassa të emdha, aq sa behen të dukeshme në ekzaminim radiografik, si ndodh në rastet me nefrokalcinoze.

Në kalcifikimin metastatik, kriprat e  $\text{Ca}^{2+}$  të depozituara në inde, kanë morfologji të njëjtte me ato të kalcifikimi distrofik. Vatrë të kalcifikuara përmbajnë depo të dendura kristalesh të mëdha hidroksiapatiti, që janë të dukshme si në ngjyrimet me eozin-hematoksiline, ku marrin pamjen e grimcave të imeta të dendura bazofile (Fig. 2. 79), ashtu dhe në ngjyrimet me tekniken e Von Cossa. Depozitat e kalciumit e të kriprave të kalciumit në inde, kur ekzaminohen në mikroskop me dritë të polarizuar (Fig. 2. 80), krijojnë birefrigjence e dikroizem.







### 3. ÇRREGULLIMET HIDROELEKTROLITIKE DHE HEMODINAMIKE.

“... ka sytë të kuq gjak, fytyrën të enjtur e të mavijosur  
dhe barkun të fryrë si lahutë ...”

Dante Alighieri (Komedia Njerëzore: Ferri).

Cilesia dhe ritmet e jetes te qelizave e te indit bashkelidhes intersticial, jane te lidhura me permbajtjen normale te lengjeve, me vaditjen me gjak te indeve dhe me evakuimin e limfes. Sejcili nga keto sisteme mund te lendohet ne rrethana te ndryshme e kesisoj, ndodhin prishje te ekuilibrit te permbajtjes hidroelektrolitike dhe hemodinamike, te cilat lendojne shendetin e krijojne pasoja per mbijetesen e te semureve. Prishjet e ekuilibrit hidroelektrolitik dhe hemodinamik, jane manifestime te demtimeve te aparatit kardiovaskular, pergjegjese per semundshmerine dhe vdekshmerine e larte nga kjo kategori patologjise.

Çrregullimet e funksionit te vaditjes me gjak, çrregullimet e shkembimeve hidroelektrolitike e te drenimit te limfes, mund te permbysin homeostazen qelizore dhe indore, madje krijojne pasoja te renda. Infarkti i miokardit dhe hemorragjia cerebrale, jane dy nozologjite kryesore te çrregullimeve hemodinamike dhe shkaqet me te shpeshte te semundshmerise e te vdekshmerise.

Permbysj e ekuilibrit ne permbajtjen e ujit dhe te elektroliteve, reflektohen me pasoja ne inde e organe, krijon edema qelizore e indore, ku me seriozet jane edema cerebrale dhe e mushkerive, te njohur si shkak i shpeshte vdekje.

#### 3. 1. EDEMA (ENJTJA, MBUFATJA, FRYRJA UJORE)

Permbajtja ujore e organizmit ne te rriturit perben rreth 70 % te peshes trupore, ku ndodhet e shperndare, dy te tretat brendaqelizor dhe nje e treta ne mjedisin jashtqelizore. Ruajtja e ekuilibrit te shperndarjes ujore eshte fundamentale per homeostazen e organizmit. Çrregullimet ne permbajtjen ujore te indeve, te shprehura me rritje sasiore te ujit jane *edemat*, ndersa me humbje te tepruar te ujit eshte *dehidratimi*. Patologjia me e shpeshte, e krijuar nga çrregullimet e ekuilibrit hidroelektrolitik, eshte enjtja (fryrja ujore, mbufatja), e cila perkufizon hyrjen dhe grumbullimin ne sasi anormale te ujit brenda qelizave, ne hapesirat intersticiale e ne kavitetet natyrale te organizmit.

##### 3. 1. 1. Patogeneza e edemës.

Normalisht, rreth 25 % e ujit jashteqelizorë ndodhet i pranishem ne plazem, ku qarkullon i mbyllur ne brendesi te shtratit vaskular, ndersa 75 % e ujit ndodhet ne lengjet, qe lagin mjedisin intersticial. Ndarja dhe ekuilibri ndermjet ketyre dy mjediseve ujore, kryhet me ndihmen e barrierave endoteliale gjysem te pershkueshme dhe nga sistemi i membranave te specializuara.

Shkembimet e ujit ndermjet plazmes dhe lengjeve intersticiale, realizohen nga presioni hidrostatik i gjakut dhe nga presioni osmotik i lengjeve intersticiale, qe sipas ligjeve te Starling, kundrabilancohen nga presioni onkotik i proteinave plazmatike e nga presioni onkotik i vete lengjeve intersticiale. Bilanci i ketyre forcave eshte i tille, qe lejon rrjedhje te vogla e te vazhdueshme te ujit plazmatik jasht shtratit vaskular per ne intersticium. Lengjet intersticiale nuk jane statike, pasi gjate vaditjeve te indeve, ndryshojne vazhdimisht me batika e zbatika uji e elektrolitesh e ne kete fluks, nuk jane indiferente qelizat endoteliale, intersticiale dhe ato parenkimatoze. Uji intersticial, normalisht drenohet nepermjet eneve limfatike, çka e shmanng mbigrumbullimin e per pasoje dhe edemen e indit. Kur rritet



presioni hidrostatik, ose ulet presioni osmotik intravaskular, zhvillohet rrjedhje me e madhe e ujit nga plazma për në mjedisin perivaskular, duke shkaktuar mbytjen e intersticit dhe zhvillimin e edemes.

Fenomeni i shtimit anormal të sasise së lengjeve, shprehet me edemen e qelizave dhe të intersticit, madje dhe me grumbullim të tepert të ujit në "hapsirat e treta ekstraqelizore", si në kavitetet natyrale të pleures, të perikardit, peritonit etj. Lengjet që formojnë edemen indore janë me prejardhje plazmatike, kanë përmbajtje minimale proteinike, nuk koagulojnë, janë transparente, kanë densitet në vlerat 1002-1015 dhe për keto karakteristika emërtohen transudate. Shkaqet dhe mekanizmat e edemes janë:

**Rritja e presionit hidrostatik:** shkaktohet nga çdo lloj ngushtimi e bllokimi të lumenit vaskular, që krijon staze të gjakut, çka shprehet me dalje të lengjeve plazmatike, që grumbullohen në pjesën poshtë nivelit të bllokimit të vazës. Kjo lloj edeme është tipike në trombozën e venave të gjymtyreve të poshteme dhe në insuficiencën e ventrikulit të majtë, që nderlikohet me edemë pulmonare.

**Ulja e presionit onkotik:** ndodh në gjendje hypoalbuminemie, që zhvillohen si nderlikim i sëmundjeve të malabsorbimit, në cirrozën e mëlçisë, në glomerulonefritet me proteinuri të lartë, në enteropatite me diarre të rënda dhe të gjata etj. Në keto sëmundje, hypoalbuminemia shkakton ulje të presionit onkotik të plazmës, gjendje kjo që favorizon daljen e ujit nga plazma dhe derdhjen në hapsirat perivaskulare e më pas përmyt tërë indin bashkelidhor intersticial.

**Rritja e presionit osmotik të lengjeve intersticiale:** zhvillohet nga retensioni i kripes (NaCl) në organizëm, rrethane kjo, që domozdoshmerisht shoqërohet me mbajtjen e tepruar të ujit dhe shfaqien e edemes qelizore dhe të indit intersticial.

**Bllokimi i vazave limfatike:** ndodh kur kemi ndërprerje lokale të qarkullimit limfatik, si në rastet e heqjes kirurgjikale të limfonoduleve e të vazave respektive gjatë mamektomisë, në bllokimin e enëve limfatike nga procese inflamatorë, nga shtypja e enëve limfatike prej neoplazive, ose nga fibroskleroza e sëmundjes së rrezes etj. Ky kompleks faktorësh shkakton staze të limfës, me edeme lokale të indit intersticial, që në kompleks emërtohet "limfedema". Një formë e veçantë e edemes së gjeneralizuar, ndodh kur bllokohet duktus limfatik torakal, që zhvillon edemen kiloze të hapsirave natyrale, të prezantuara në trajtën e kilotoraksit.

**Rritja e permeabilitetit endotelial:** zhvillohet nga veprimi i substancave biologjike aktive si histamina, serotoninina, bradikinina etj; nga mediatore biokimike të pramishme në inde gjatë inflamacionit (edema inflamatorë); në disa gjendje të veçanta imunitare (edema alergjike); ose gjatë patologjive që demtojnë mikroqarkullimin e indit.

**Hipovolemia:** shprehet me pakesim të vëllimit të gjakut qarkullues dhe shkakton ulje të perfuzionit të gjakut në veshka e rritje kompensuese të nivelit plazmatik të reninës, angiotenzinës e aldosteronit, që çojnë në mbajtje të natriumit e për rrjedhojë dhe të ujit, duke kontribuar në formimin e edemave të gjeneralizuara. Këto mekanizma e ndeshin gjatë toksemisë gravidike, në hypotiroidizëm, në edemen qarkulluesë idiopatike, në sëmundjet anemike të rënda dhe në anemite pas hemoragjive të mëdha.

Ky mekanizëm kontribuon, që lengjet, pasi i braktisin vazat e gjakut, invadojnë dhe enjtin teritorët jashtëqelizorë dhe më pas shtrihen e përmbysin masivisht indin intersticial, pse jo dhe parenkimen e organeve, që peson edeme qelizore, madje mbush dhe kavitet natyrale, e kjo formë edeme emërtohet hydrops (pleural, peritoneal etj). Në rastet kur permasat e edemes janë të gjeneralizuara e përfshijnë grupe organesh, sisteme organesh dhe kavitetet natyrale, të cilët mbushen me transudat, ky kompleks edemash emërtohet *anasarka*.



### 3. 1. 2. Tipat e edemave.

**Edema qelizore (enjtja, fryrja, mbufatja qelizore).** Shprehet me rritjen e vëllimit ose me sakte me enjtjen e citoplazmes, që mbushet në mënyrë të ekzagjeruar me ujë, ku grumbullohet në trajtë flukdash të imëta, të shumta, transparente, që shpërndahen përmes organelave, madje dhe i spostojnë ato e gradualisht, e fryjnë qelizën dhe tendosin membranën citoplazmike. Edema qelizore ndodh në situata, gjatë së cilave qeliza nuk është në gjendje të mbajë homeostazën hidroelektrolitike të brendshme dhe kështu favorizon hyrjen masive të ujit nga mjedisi jashtëqelizor, në citoplazmën e qelizës.

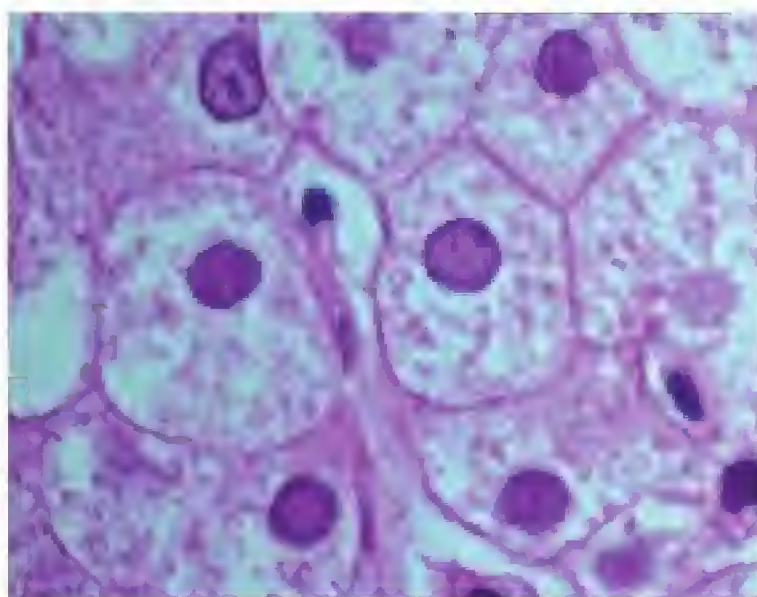


Fig. 3. 1. Edema e qelizave hepatike.

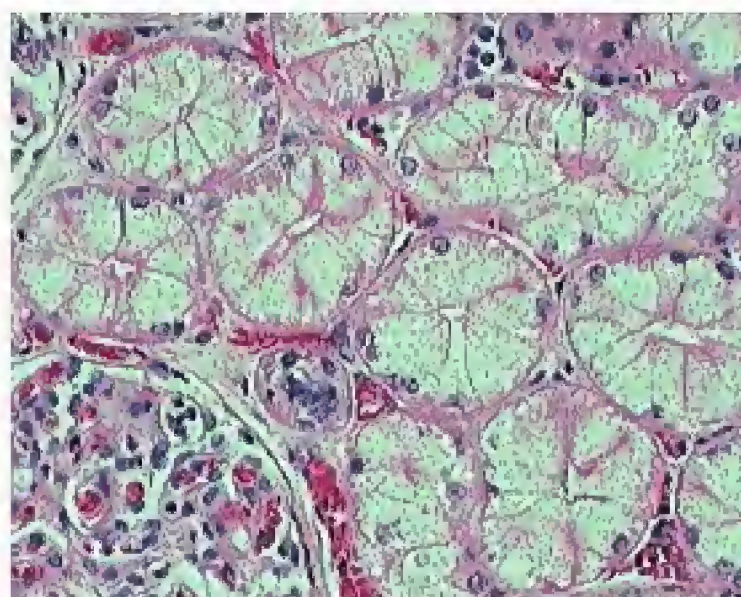


Fig. 3. 2. Edema e qelizave të epitelit veshkor.

Mekanizmat e zhvillimit të edemes qelizore janë të shumëllojeshme e komplekse. Disa procese patologjike, pasi e lendojnë pompën e natriumit, nxisin hyrjen në qeliza të natriumit, i cili ndiqet nga uji, që grumbullohet në trajtë vakuolash të imëta. Në fakt këto fshikeza ujore përfqesojnë copa të keputura të retikulit endoplazmatik, të zgjeruara e të deformuara nga përmbajtja e shtuar e ujit, që mbledhet në trajtë bulash të mbështjella nga membrana e delikate. Prania e vakuolave të shumta ujore, i japin citoplazmës qelizore pamje semitransparente dhe shkumozë (Fig. 3.1 dhe Fig 3. 2).

**Edema lokale.** Është demtim i lokalizuar, që përfshinë sektor të kufizuar indit ose pjesë të veçanta të një organi. E shohim në gjymtyret e poshtme, gjatë bllokimit të venave të kërcirrit, në fytyrë, si edeme alergjike; në kavitet natyrale, kur grumbullohen lëngje në hapsirë pleurale (*hidrotoraksi*), në hapsirë perikardiale (*hidroperikardi*), në testikul (*hidrocele*), në hapsirë artikulare (*hidroartroza*), në hapsirë e pielonit (*hidronefroza*). Nder shkaqet e edemes lokale rendisim:

- *Bllokimi i fluksit venoz* nga trombet në venat e gjymtyre të poshtme, insuficiencia e valvulave të venave (vena varikoze), në shtypjet nga jashtë të venave (cikatrice të gjera pasoperatore, tumoret, përdorimi i veshjeve shternguese, imobilizimi në allçi për kohë të gjatë të gjymtyreve etj).

- *Rritja e permeabilitetit vaskular*, përcakton një edeme lokale, të shprehur me enjtje të intersticit (Fig. 3. 3), që zhvillohet në reaksionet alergjike lokale, si nga pickimi i bletës, nga pickimi i grenxave, nga prova e tuberkulines në lëkurë (pozitiviteti i infeksionit tuberkular), në demtimin inflamator të kufizuar etj.

- *Bllokimi i drenazhit limfatik*, ndodh nga shtypja e eneve limfatike prej tumoreve, nga demtimet traumatike të eneve limfatike, pas ndërhyrjeve kirurgjikale kur hiqet paketa e limfonodeve rajonale, nga inflamacionet kronike, nga fibroza pas rrezatimit terapeutik (demton enet limfatike). Në këto raste, mekanizmi i edemes lokale lidhet me ndërprerjen e drenazhit limfatik, çka i detyron lëngjet të mbeten të bllokuar në spaciumet intersticiale. Shembulli i edemes lokale është



infeksioni parazitar nga filaria (filiariazi). Paraziti, pasi shtegëton neper enet limfatike, arrine limfonodet inguinale ku ndalet dhe krijon demtime inflamatore fibrosklerotike, qe bllokojne enet limfatike e per rrjedhoje krijon staze limfatike me edemes te organeve genitale dhe te gjymtyreve te poshteme, qe nga permasat e teperuara, klasiket e kane emertuar elefantiaza (si kembet e elefantit).

**Edema sistemike.** Rrethanat patologjike kryesore qe shkaktojne edeme sistemike ose te gjeneralizuar jane:

- *Insuficienca kardiake kongjестive.* Eshte nder semundjet me komune qe shkakton edemen sistemike. Ne rastet me insuficiencë te ventrikulit te majte edema zhvillohet ne mushkeri (edema e mushkerive), por ne shumicen me te madhe te rasteve insuficienca prek te dy pjeset e zemres dhe per pasoje shkakton edemen e pergjitheshme, te manifestuar me *anasarka* (Fig. 3. 4).

- *Semundjet e veshkave.* Rreth 75 % e rasteve me semundje te veshkave nderlikohen me edeme sistemike, sidomos glomerulonefitet kronike, qe shprehen me proteinuri, hypoproteinemi, retension te  $\text{Na}^+$  dhe edema te gjeneralizuara.

Klinikisht, semundjet e veshkave shprehen me sindroma nefritike ose me sindroma nefrotike, ku ne kete te fundit perqendrimi plazmatik i proteinave bie nen 2.5 gr/100 ml, duke u shoqeruar me edema sistemike. Shtimi i ujit ne gjakun qarkullues e hollon plazmen, çka shprehet me ulje te presionit onkotik e kesisoj perseritet nje tjeter retension i  $\text{Na}^+$  dhe i ujit, duke krijuar nje qark vicioz, qe çon ne perseritjen e mekanizmave te mbajtjes se ujit e te formimit te edemave.

- *Semundjet e melçise.* Nne veçanti cirroza e melçise, krijon edema sistemike, qe shprehen me prekje te gjitha organeve dhe te hapsirave natyrale, posaçerisht te kavitetit peritoneal, ku lengjet grumbullohen ne sasi te ekzagjeruar dhe kjo permbytje emertohet *ascit* (Fig. 3. 4). Ne krijimin e edemes nga cirroza e melçise, nderhyjne disa mekanizma etiopatogenetike, qe po i trajtojme shkurtimisht:

- \* Demtimi i hepatociteve, krijon nje deficiet sasior te parenkimes se melçise, qe çon ne ulje te sintezes se proteinave e per rrjedhoje ne hypoalbuminemi, ulje te presionit onkotik te plazmes, te cilat krijojne hemodilucion dhe retension te ujit, te shprehur me edemen qelizore dhe intersticiale.

- \* Proliferimi i indit bashkelidhes dhe shtrirja e cicatriceve midis trabekulave, qe shtypin shtratin vaskular portobiliar, duke krijuar hipertension portal dhe rritje te presionit hidrostatik ne vena porta, çka shprehen me formim transudati, dhe reduktim te volumit te gjakut arterial, ne hiperaldosteronizem dytesor, retension te  $\text{Na}^+$ , mbajtje e ujit. Ne vazhdim krijohet qarku i mbyllur, qe thellon edemen.

- \* Bllokimi i eneve limfatike te melçise, eshte nje tjeter mekanizem i edemes gjate cirrozës. Dukurite fibrosklerotike krijojne distorsion (perdrethje) te trabekulave hepatike e per rrjedhoje te sinusoidëve dhe te eneve limfatike intrahepatike, pra bllokojne drenimin, çka çon ne stazen limfatike, te shprehur me daljen e limfes ne trajten e nje djersitje ne trajktoren subseroze te eneve limfatike. Dalja e limfes ne forme bulash mbi kapsulen e melçise dhe ne tere siperfaqen peritoneale, çojne ne formimin e transudatit, qe shtohet gradualisht e vazhdimisht ne hapsiren peritoneale, duke formuar ascitin.

- *Enteropatite,* me diarre te zgjatura dhe te renda te nderlikuara me malabsorbim dhe gjendje hypoalbuminemie, çojne ne mbajtjen e ujit dhe krijimin e edemave, pergjithesisht te gjeneralizuara, por me te dukshme jane nen lekure.

- *Semundjet endokrine.* Jane pergjegjese te edemave sistemike, sidomos gjendjet e hypotiroidizmit. Forma te veçanta te edemes endokrine takohen ne çrregullimet hormonale gjate shtatzanise, ne toksemine gravidike dhe ne te semure te trajtuar per kohe te gjate me estrogene ekzogjene, qe provokojne mbajtje te natriumit dhe te ujit, te pasuara nga edema e gjeneralizuar.



### 3. 1. 3. Morfologjia e edemes.

Morfologjia e edemes varet nga shpejtesia e zhvillimit, nga intensiteti i shprehjes, nga mekanizmat qe e kane shkaktuar dhe nga veçorite anatomo funksionale te organit te prekur. Nje i semure, qe te manifestoj klinikisht edemen sistemike, duhet qe sasia e lengjeve te shtohet mbi 10 litra dhe te jete e shperndare ne intersticin e organeve, ne qelizat parenkimatoze dhe ne kavitetet natyrale.

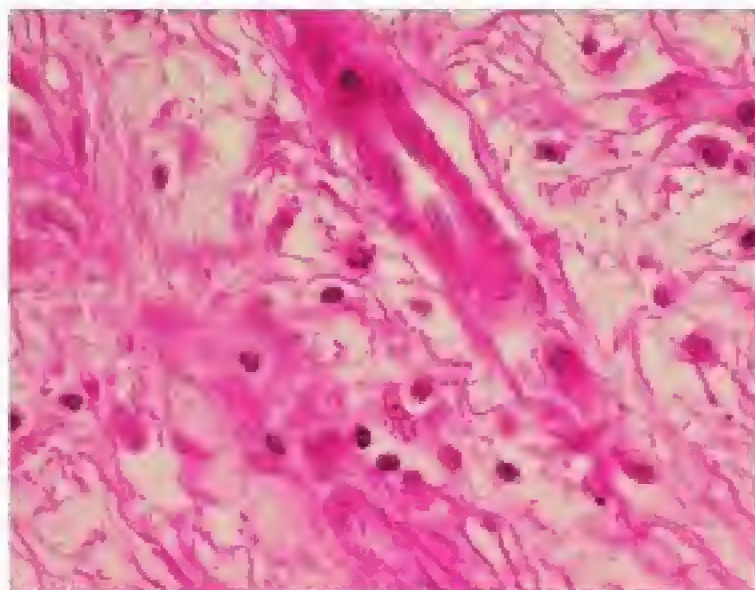


Fig. 3. 3. Edema intersticiale.

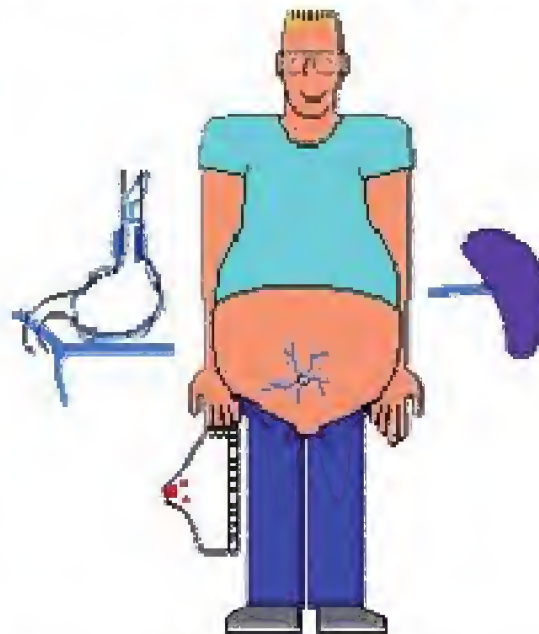


Fig. 3. 4. Nderlikimet e edemes sistemike.

Ne edemen lokale, por sidomos gjate edemes se gjeneralizuar (*anasarka*), organi qe manifeston shenjat me tipike eshte lekura, e cila paraqitet e enjtur, ka nuance te zbehte, e shkelqyeshme, shpesh permban njolla cianotike, behet pastoze dhe humb elasticitetin. Ne se shtypim me gisht mbi lekure, ndodh spostimi i lengjeve intersticiale te dermes e nendermes dhe formimi i gropezave, te quajtura “*gjurmët e edemes*”.

Organet parenkimatoze te prekura nga edema zmadhohen, zbehen, jane me te rende, kapsula tendoset dhe kur priten, kane siperfaqe te njome dhe ne se shtypen, rrjedh nje leng edematoz ngjyre roze ne sasi te shtuar.

Mikroskopikisht, edema ka shembelltyre te dominuar nga shtimi i tepruar i permbajtjes hidroelektrolitike ne inde, cka shprehet me shkristim te strukturave intersticiale (Fig. 3. 3), qe jane te permbytura nga lengje, ndermjet strukturave fibrilare krijohen lakuna te gjera, ndersa rreth qelizave, grumbullimi i lengjeve krijon nje aureola boshe. Ne ngjyrimet me eozine-hematoksiline, fraksionet e lengeshme jashtqelizore kane nje shembelltyre eozinofilike te zbehte, ne brendesi kane perberes granular e fibrilar te imet, qe i perkohne permbajtjes ne proteina dhe ne lende te tjera perberese te lengjeve edematoze.

### 3. 1. 4. Organopatologjia e edemes.

Ndermjet tipave te shumta, edema e trurit dhe e mushkerive, jane me dramatiket e me problematike per mbijetesen e pacientit, ndersa ne organet e tjera dhe pse krijojne demtime te shprehura me shenja klinike demonstrative, ne fakt nuk perfaqesojne rreziqe per jeten.

**Edema e trurit.** Verifikohet si nderlikim ne disa gjendje patologjike si pas traumave te renda te kokes me lendime te materies trunore, ne semundjet inflamatore te cipave te trurit, ne krizat e hipertensionit arterial, nga bllokimi i defluktit venoz intra dhe ekstrakerebral, ne terren te ateriosklerozes te arterieve intracerebrale, ne insuficiencen kardiovaskulare sistemike, ne helmime te renda, sidomos nga lende toksike me verpim direkt ne materien trunore, pas nderhyrjeve kirurgjikale ne tru, ne tumoret e trurit, ne çrregullimet hidroelektrolitike te pergjitheshme e te renda, ne gjendjet e sepsis, ne gjendje kome etj.



*Makroskopikisht.* Truri edematoz zmadhohet, behet i rende, gyruset rrafshohen, brazdat ngushtohen, ventrikujt zvogelohen, materia e bardhe zbutet e merr konsistence xhelatinoze, lenda gri zgjerohet. Keto demtime shoqerohen me hiperemi difuze e shtim te lengut cefalorakidian ne hapsirat ventrikulare.

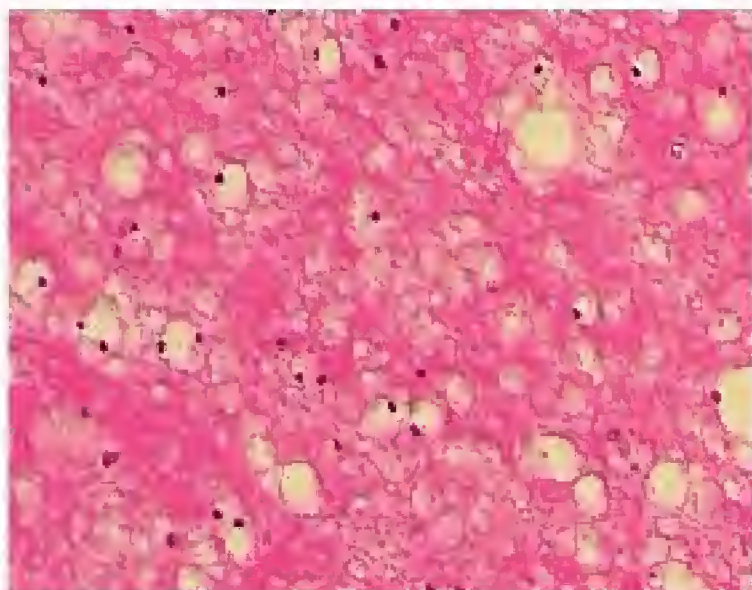


Fig. 3. 5. Edema perivaskulare dhe interstiale e trurit (panja e lakunave perikelizore).

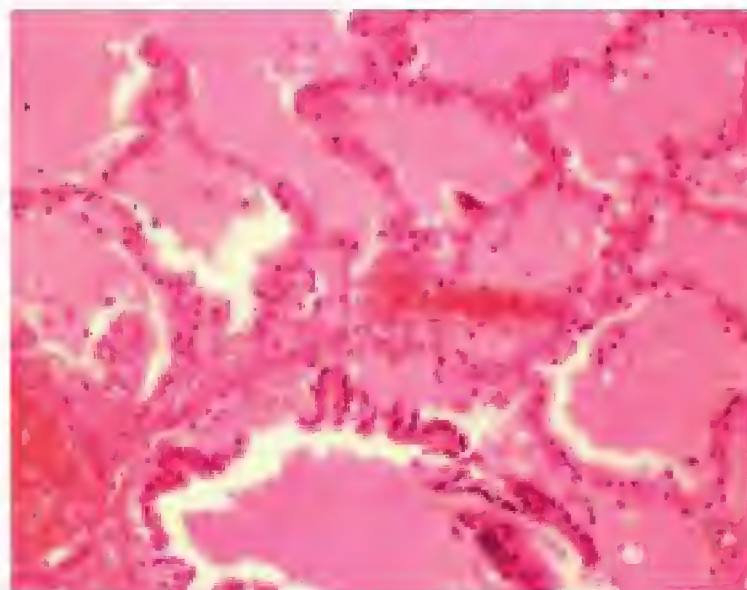


Fig. 3. 6. Edema e mushkerive. Hapsirat alveolare te mbushura me likuid eozinofil.

*Mikroskopikisht.* Edema ne tru perqendrohet rreth vazave te gjakut dhe rreth qelizave neuronale, ku formon shembelltyren e aureoles rrethore boshe, e emer-tuar lakuna perivaskulare ose pericellulare (Fig. 3. 5). Ky demtim eshte tipik ne rastet me kriza te hipertensionit arterial. Stroma trumore permbytet nga lengjet, qe mbushin spaciumet interfibrilare, per çka materia e bardhe dhe e harte shkrif-tohen, aq sa krijojne pamje sfungjeri. Edema stromale shoqerohet me edemen e qelizave neuronale dhe gliale. Ne format e avancuara, edema mund te zhvilloje hernie te trurit, qe eshte nje nderlikim i rende e vdekjeprures.

**Edema e mushkerive.** Eshte gjendje kliniko-morfologjike e shpeshte, qe shfa-qet ne rrethana te veçanta te çrregullimeve hemodinamike, ose nga rritja e per-meabilitetit te kapilareve alveolar.

Ne edemen e mushkerive ndodh permbytja masive nga lengjet e hapsirave alveolare dhe e septeve, çka çon ne prishjen e shkembimit hidroelektrolitik nder-mjet kapilareve dhe strukturave interalveolare. Edema e mushkerive ndeshet ne insuficiencen kardioqarkulluese, ku rritja e presioni te gjakut ne kapilaret e ne venat polmonare, i shtyne lengjet plazmatike drejt septeve interalveolare. Me pas, keto modifikime krijojne largimin e lidhjeve interendoteliale, qe pasi zgjero-hen, lejojne shtegetimin e nje mase te madhe uji e te makromolekulash plazma-tike, qe mbushin intersticiumin e me pas hapsiren alveolare, duke u shoqeruar me deskuamin te qelizave te epitelit alveolar. Edema e mushkerive zhvillohet si nderlikim dhe ne insuficiencen renale, ne gjendje shock-u, ne demtimet toksike e difuze te alveolave, ne detresin respirator akut, ne infeksionet e parenkimes se mushkerive, ne gjendjet e hipersensibilitetit, ku mushkeria eshte terreni me i goditur. Mekanizmat morfopatogenetike te edemes se mushkerive jane te njejta.

*Makroskopikisht,* edema e mushkerive zakonisht zhvillohet ne lobet e poshte-me, por ne format e renda intereson te gjithe mushkerine, e cila zmadhohet, ka konsistence pastoze dhe gjysem xhelatinoze. Gjate prerjes te lobeve edematoze, ndodh rrjedhja spontane e nje lengu roze te shkumezuar.

*Mikroskopikisht,* edema e mushkerive (Fig. 3. 6) perfaqesohet me me zgjeri-min e pareteve alveolare si rezultat i kongestionit te kapilareve dhe i edemes te intersticiunit interseptal. Hapsirat alveolare mbushen me mase lengjesh, qe ne ngjyrimin me eozine hematoksiline ka nuance roze te zbehte, qe deshmon var-ferine e saj ne proteina. Ne rastet me edeme te rende te mushkerive, ne brendesi



te alveolavee shihen proteina plazmatike, ku marrin trajta precipitatesh amorfe, granuloze ose fibrilare, te imta me ngjyre roze, te perziera me qeliza epiteliale te shqitura nga paret dhe ndonje eritrocit apo makrofag i rralle. Kjo permbytje e alveolave nga likuidet plazmatike dhe deskuamimi i epitelit, ulin siperfaqen respiratore te mushkerive, çka shprehet klinikisht me veshtiresi ne frymemarrje.

**Edemi kardiovaskulare.** Zhvillohet gjate demtimeve te renda, qe lendojne funksionin e sistemit kardiovaskular, ku interesohen te gjithë organet, qe i perkasin furnizimit nga sistemi i qarkullimit te madh te gjakut. Ne keto raste, edema eshte e gjeneralizuar, por me intensive ne pozicionet e poshteme te trupit, per çka eshte quajtur edema dekliva. Nga keto tipare kuptohet, se edema kardioqarkulluese ne te semure me qendrim ne shtrat per kohe te gjate, zhvillohet ne pjeset shpinore te trupit, ndersa kur i semuri leviz, zhvillohet ne zonat sakrale e ne gjymtyret e poshteme. Pra, edemat kardiovaskulare migrojnë ne varesi te ndryshimit te pozicionit te semurit.

**Edemi renale.** Pergjithesisht eshte më intensive se edema kardioqarkulluese, sidomos ne rastet me semundje te veshkave te shprehura me sindroma nefrotike (proteinuri masive). Edema renale eshte e gjeneralizuar dhe ka intensitet te njejte ne te gjithë trupin, por me e theksuar ne strukturat e pasura me ind bashkelidhes te shkrifet si p.sh ne fytyre, sidomos ne palpebrat, ku behet me e dukeshme, duke krijuar nje pamje tipike te quajtur "qeset palpebrale".

### 3. 1. 5. Korrelazione kliniko-morfologjike te edemes.

Kuptimi dhe vleresimi klinik i edemes lidhet me mekanizmat etiopatogenetike qe kane kontribuar ne zhvillimin e saj dhe nga tipi i organit te prekur. Disa tipe edemash jane te levizshme, pra formohen dhe çduken shpejt, si ndodh me edemat angioneurotike ose edemen e Quinke. Megjithate, shumica e edemave jane stabile.

Ne rastet me insuficience kardiovaskulare, edema preferon zonat e poshteme te trupit, rajonin e shpines dhe rajonin sakral (kur i semuri qendron shtrire) dhe gjymtyret e poshteme (kur i semuri leviz); ndersa edema renale dhe pse e gjeneralizuar, eshte me e dukshme ne fytyre, posaçerisht ne palpebrat e poshteme.

Edema nuk kursen asnje organ dhe ndonese mekanizmi i formimit eshte i njejte ne te gjitha organet, pasojat nuk jane te njejta.

Edema e nenlekures dhe e disa organeve parenkimatoze, ka shprehje klinike te dobet, ndersa prekja e trurit dhe e mushkerive, krahas klinikes se rende e dramatike, mund te krijojë pasoja per shendetin e jeten e te semurit.

Edema e trurit provokon rritje te presionit endokranial, te shprehur me dhimbje te forta koke, te vjella dhe konvulsione. Edema e trurit mund te nderlikohet me hernie te trungut encefal e te tonsillave cerebellare ne foramen magnum, nje gjendje e rralle por dramatike, qe shkakton vdekje te shpejte te semurit.

Edema e mushkerive eshte demtim, qe ul siperfaqen respiratore, duke bllokuar ne nivel alveolar oksigjenimin normal te gjakut, per çka shprehet me dispne. Mbushja e alveolave me lengje plazmatike, gjate aktit respirator krijon zhurmen karakteristike te gurgullimes, fenomen qe degjohet me stetoskop dhe qe emertohet "ralet e vdekjes ose ralet e agonise".

Kur edema e mushkerive zgjat per shume kohe, te semuret mund te pesojnë infeksione dhe pneumoni hypostatike, qe jo rralle behet shkak i vdekjes per te semurin. Kur eliminohen shkaqet, edema zhduket pa lene pasoja, por ne se vazhdon, atehere demtimet favorizojne zhvillimin e fibrozës dhe te fibrosklerozës, si ndodh me edemen e mushkerive dhe te lekures.



### 3.2. DEHIDRATIMI DHE HIPERHIDRATIMI

Çrregullimet hidroelektrolitike të organizmit, mund të shprehen dhe me pakesimin sasi të ujit trupor, çka kompromenton homeostazen volumetrike dhe elektrolitike, duke çuar në dehidratim të organizmit (tharje). Humbja e ujit prek shtratin vaskular, mjedisin intersticial dhe qelizat parenkimatoze. Veprimi i faktoreve të ndryshëm mbi mekanizmat rregullator të shkëmbimeve hidroelektrolitike, dizekuilibrimi i këtyre proceseve, shkakton eliminimin e tepruar të ujit dhe pakesimin e lëngjeve të organizmit, gjendje që shkon paralel me çrregullimet elektrolitike dhe me ekuilibrin acido-bazik. Ulja patologjike e sasisë së lëngjeve në organizëm, ndodh si pasojë e humbjes së ujit, ose nga humbja e njëkohshme e ujit dhe e natriumit, ose nga humbja me shumë vetëm e natriumit në raport me humbjet e ujit. Në fëmijet e moshës së gjrit dhe në të moshuarit, dehidratimi është me pasojë të rënda, pasi çrregullimet hidroelektrolitike krijojnë ndërlikime në organet vitale, që mund të behen dhe shkak vdekje.

Gjendja patologjike e kundërt me dehidratimin është hiperhidratimi, që zhvillohet nga grumbullimi i shpejtë dhe i tepruar i lëngjeve në organizëm.

#### 3.2.1. Dehidratimi.

Humbjet e ujit dhe të elektroliteve nga organizmi, zhvillohen me mekanizma të ndryshëm, ndër të cilët më të rëndësishmit janë:

**Dehidratimi hipertonic,** shkakton humbje të ujit qelizor, në sasi më të mëdha në raport me përqendrimin e natriumit. Përgjegjës për këtë patologji është përqendrimi i lartë i natriumit në mjedisin jashtëqelizor, që krijon gjendje hiperosmolariteti, çka e detyron shtratin vaskular dhe elementet qelizore të zbrazin përmbajtjen ujore, i cili shkon për të ekuilibruar diferencat e presionit osmotik.

Qelizat parenkimatoze, kur humbin ujin, dehidratohen, çka manifestohet me etje, tharje të sklerave e të mukozave në përgjithësi, me konvulsione, konfuzion mendor e koma. Ky tip dehidratimi ndodh kur individ merr sasi të pakta uji gjatë ditës, si ndodh me të sëmurët, që nuk mund të veteushqehen, në fëmijet e moshës së gjrit, në persona të moshuar me demencë senile, ose në raste kur djersin tepër, në mjedise me temperatura të larta ose nga sforcime fizike të tepruara.

Marrja ditore e ujit duhet të jetë e mjaftueshme dhe konstante (rreth 1, 5 liter i rrituri), për të ruajtur vlerat totale të lëngjeve në organizëm, për të mbajtur të pandryshuara raportet sasiore të shpërndarjes së tyre sipas kompartimenteve, për të përballuar humbjet me djersitje (temperaturat e larta) dhe eliminimin e ujit me urinë dhe me sistemin e jashtëqitjes.

Humbja e tepruar e ujit, ndodh në një varg sëmundjesh, si p.sh në diabetin e sheqerit, në fazën e poliurisë. Gjatë kësaj sëmundjeje, mbingarkesa me glukozë e qelizave të tubujve veshkor, shprehen me eliminimin e shtuar të glukozës me urinë, me eliminimin e shtuar të ujit e për rrjedhojë me dehidratim. Të sëmurët me diabetin e sheqerit, kanë poliuri, etje të shtuar dhe shenja të tjera klinike të dehidratimit në organe, sidomos në lëkurë.

**Dehidratimi hipotonik,** zhvillohet kur organizmi humb sasi të mëdha natriumi, çka shoqërohet dhe me humbje masive të ujit. Në keto raste përqendrimi i natriumit në mjedisin ndërqelizor është i ulët, ndërsa uji ndodhet me bollëk në këto mjedis hipotonik, ku shprehet me edemë të indeve. Për sa kohë mungojnë shenjat e dehidratimit intraqelizor, të sëmurët nuk ndiejnë etje, si ndodh gjatë hiperaldosteronizmit, në sëmundjet e tubujve veshkore, ku keto struktura dihet se kanë lidhje të drejtë për drejtë në mbajtjen e homeostazës volumetrike dhe elektrolitike të organizmit.



Modeli klasik i dehidratimit hipotonik është insuficiencia renale kronike në fazën e poliurisë, ku humbja e tepert e ujit në keto sëmundje shoqërohet me ulje të nivelit serik të bikarbonateve, ulët pH hematik, kështu që keto gjendje, së bashku shkaktojnë acidoze, të shprehur klinikisht me hiperventilim kompensator, i njohur me emërtimin klasik - respiracioni i Kusmaul.

**Dehidratimi jatrogen.** Përdorimi i medikamenteve diuretike për eliminimin e edemës së gjeneralizuar, çon në shtimin e diurezës, e cila kur vazhdon për kohë të gjatë, krijon uljen e sasisë të ujit trupor. Kjo gjendje ndodh kur diuretiket përdoren në doza të mëdha e për kohë të gjatë, çka nderlikohet me gjendje dehidratimi. Kjo gjendje ndeshet në disa femra, që i përdorin diuretiket për t'u dobësuar, e kështu që pesojnë demtime të rënda shpesh edhe të pakthyeshme.

**Dehidratimi izotonik,** është humbje e lëngjeve të organizmit, por pa u ndryshuar presioni osmotik i plazmës. Në keto rrethana, mungon ndjenja e etjes, pasi nuk ndryshon përqendrimi i ujit intraqelizor. Klinikisht, këta të sëmurë manifestojnë takikardi e kolpas kardioqarkullues.

#### **Morfologjia e dehidratimit.**

Makroskopikisht dehidratim shprehet me tharje të përgjithëshme të trupit, që është më i dukshëm në mukozat, në serozat dhe në lëkurë, e cila ka konsistencë e turgor të ndryshuar, peson deskuamim të epidermës, formon rrudha, që janë më të dukshme në të porsalindurit dhe në fëmijët e moshës së gjirit.

Mikroskopikisht, dehidratimi nuk ka demtime tipike, por mund të verifikohet atrofia e qelizave sipërfaqësore të epiteleve, strukturat gjenderrore kanë pamje jo funksionante, indi bashkelidhës intersticial bëhet tepër kompakt, enët e gjakut janë të mbimbushur me elemente të figuruar.

### **3. 2. 3. Hiperhidratimi.**

Gjendja patologjike e kundërt me dehidratimin është hiperhidratimi, që krijohet nga grumbullimi i shpejtë dhe i tepruar i lëngjeve në organizëm. Kjo gjendje zhvillohet me mekanizmat e hiperhidratimit hipotonik, të hiperhidratimit hipertonic dhe të hiperhidratimit izotonik.

Hiperhidrimi hipotonik është i njohur dhe me termin intoksikacioni nga uji. Ndodh në të sëmurët, që janë në trajtim për të korrigjuar dehidratimin dhe kur administrohen në rrugë venoze sasi të mëdha të substancave fiziologjike ose substancave glukozë. Klinikisht, hiperhidratimi manifestohet me konvulsione, dispne, të perzierra dhe të vjella. Në raste të rralla, si pasoje e mbingarkesës së ekzagjeruar me substancave, zhvillohet dhe edema e mushkerive dhe edema e gjeneralizuar.

### **3. 3. HIPEREMIA**

*“Të skuqesh është ngjarje e rrallë dhe pak e dukshme,  
por ka një veçori, është më e bukura”.*

J. W. Goethe

**Hiperemia** përkufizon rritjen e vëllimit të gjakut në shtratin vaskular të një indi ose të një organi. Nga ky ndryshim hemodinamik, zona hiperemike marrin ngjyrë të kuqërremte ose cianotike, me intensitet në varesi të tipit të vazave të përfshira në këtë proces. Hiperemia ndahet në dy tipa: a. *aktive*, nga zgjerimi i arterieve ose arterioalve, e shprehur me rritje të fluksit të gjakut në arteriet dhe në shtratin kapilar e për rrjedhojë me hapjen e kapilareve rezerve, ndërsa deflaksi venoz mbetet normal; b. *hiperemia pasive* (kongjestioni), zhvillohet nga bllokimi i drenazhit venoz, që çon në staze të gjakut në sistemin e venave respektive.



### 3.3.1. Hiperemia aktive.

Eshte perskuqie e pjeses indore ose e nje organi nga zgjerimi i arterive e i arteriolave, e provokuar nga mekanizma neurogene simpatike, nga veprimi lokal i substancave vazoaktive dhe nga hapja e kapilareve rezerve te indit, qe mbushin me gjak te gjithe shtratin mikroqarkullues (Fig. 3. 7). Forma klasike e ketij tipi lezioni eshte hiperemia aktive e lekures, kur rritet temperatura e trupit gjate ushtrimeve fizike te muskujve, gjate ethes, ne inflamacionet e ne reaksionet alergjike etj. Nder substancat vazoaktive me veprim te fuqishem vazodilatues eshte adrenalina, qe krijon hiperemi aktive te muskujve te skeletit, te miokardit e te melqise. Nje forme e hiperemise aktive e provokuar nga mekanizma neurogene, eshte skuqia nga turpi. Krahas shtrirjes lokale, hiperemia aktive perfshine dhe nje organ ne teresi, si ndodh me mitren gjate shtatzanise dhe me gjendrren e gjirit gjate periudhes premenstruale.

Hiperemia aktive, krijon shtim te fluksit te gjakut arterial, rritje te metabolismit te indeve, shton aktivitetin sekretor te gjenderrave, favorizon proliferimin e qelizave, rrit gjendjen nutritive te indeve, sidomos te indeve, qe me pare kane pesuar demtime e kesisoje rritja e vadijes me gjak, e permireson gjendjen nutritive, madje favorizon sherimin, si ndodh me frakturat e kocakave, ku formimi i kallove, eshte i shpejte e me konsistent, ne rastet kur mbahet mire vaskularizimi.

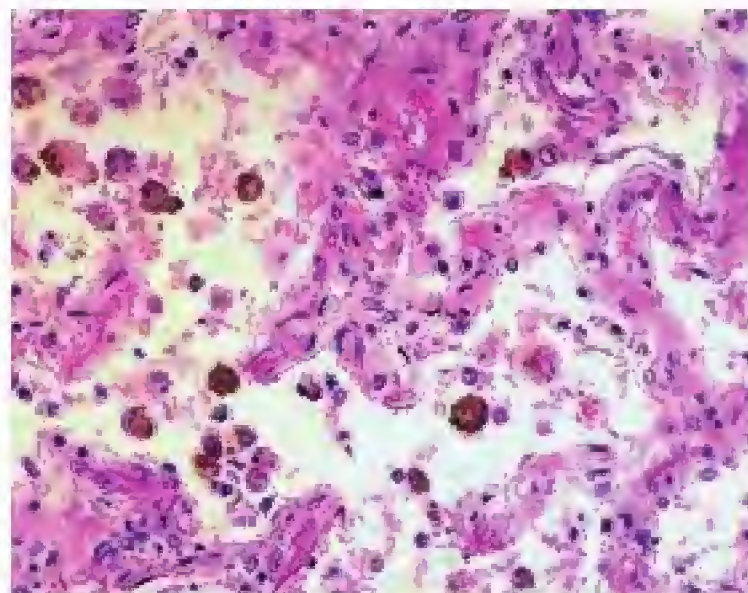
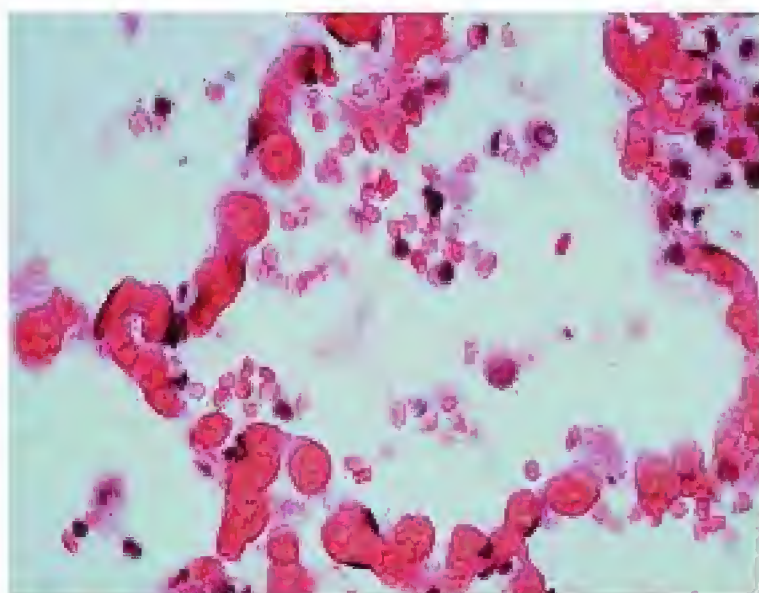


Fig. 3. 7. Hiperemia akute e kapilareve alveolare. Fig. 3. 8. Staza kronike pulmonare.

### 3.3.2. Hiperemia pasive (kongjestioni).

Zhvillohet nga bllokimi i drenimit venoz dhe shprehet me zgjerimin pasiv te lumenit vaskular, me staze te gjakut dhe rritjen e presionit hidrostatik ne kapilaret, ne venulat dhe venat. Zgjerimi i shtratit vaskular dhe staza e gjakut venoz, ulin oksigjenimin e indit, krijojne hipoksi e anoksi, qe jane pergjegjese te rritjes se karboksihemoglobines ne gjak, duke u shprehur me cianoze (navijosje) te indit dhe te organit respektiv. Hipoksia krijon pasoja per qelizat parenkimale dhe per strukturat intersticiale.

Kongjestioni prezantohet si fenomen sistemik ne insuficiencen kardiovaskulare, kur te dy ventrikujt jane ne gjendje dekompensimi. Ne rastet me insuficiencet vetem te zemres se majte, staza shfaqet ne qarkullimin pulmonar, ndersa kur dekompensohet zemra e djathte, atehere kongjestioni zhvillohet ne tere trupin, duke perjashtuar mushkerite. Kongjestioni i shtratit kapilar dhe i venulave, eshte ngushtesisht i lidhur me zhvillimin e edemes dhe te fenomeneve hemoragjike ne inde, dukuri te zakonshme e bashkeshoqeruese te hiperemise pasive. Staza dhe rritja e presionit hidrostatik ne venat, shkakton rrjedhje te lengjeve plazmatike nepermjet endotelit vaskular, qe lendohet nga hipoksia. Ne kete terren zhvillohet dhe hemoragjia, fillimisht e shprehur si eritrodiapedeze, por me pas thellohet e



çon ne inondim hemoragjik te indit. Staza venoze dhe hipoksia e indit, shkaktojnë vuajtje te qelizave parenkimatoze, te cilat pesojnë atrofi deri nekroze dhe ne vazhdim ndiqen nga fibroza.

### **Morfologjia.**

Ne hiperemine pasive te zgjatur, e quajtura dhe kongjestioni pasiv kronik, staza e gjakut (gjaku pak i oksigjenuar), behet pergjegjese per hipoksine kronike, qe percakton demtimin dhe vdekjen e qelizave parenkimale dhe shperberjen e strukturave intersticiuale te indit. Hemoragjite e vogla, qe rrjedhin nga eritrodiapedeza, por dhe nga çarja e kapilareve dhe e venulave, krijojnë demtime komplekse e me karakteristika dalluese ne organet ku zhvillohen.

**Kongjestioni i mushkerive.** Eshte shprehje e stazes kronike ne mushkeri, e zhvilluar sa here, qe eshte e pranishme nje semundje e zemres, e nderlikuar me rritjen e presionit ne ventrikulin e majte dhe me rritjen e presionit ne venen pulmonare. Rrethanat e demtimit te mushkerive nga semundjet e zemres, diktuan qe ky kompleks demtimesh stazike te emertohet i njesuar si pulmoni kardiak.

Demtimi i mushkerive nga staza ndodh ne rastet e stenozes se valvulave mitrale dhe ne insuficience te ventrikulit te majte, i shprehur me reduktim te volumit sistolik (pas infarktut te miokardit). Ne fazen akute te kongjestionit, krijohet edema akute e mushkerive, e shprehur me permbytje te hapsirave alveolare me likuid seroalbuminoz dhe nga prania relative e eritrociteve, qe dalin nga kapilaret alveolar te zgjeruar, te perdredhur e me endotel te lenduar nga staza. Ne fazen kronike, mushkerite shprehin vuajtje te shtratit vaskular ne septet interalveolare dhe te qelizave endoteliale, duke u shprehur me demtime me komplekse.

**Makroskopikisht,** mushkerite e goditura nga kongjestioni jane me ngjyre kuqe - violet, behen te renda, kompakte e me konsistence te shtuar. Gjate prerjes te indit mushkeror degjohen kercitje tipike e kur shtrydhen, buron gjak stazik ne sasi te madhe dhe pjeserisht i shkumezuar.

**Mikroskopikisht,** shembelltyra eshte tipike: kapilaret alveolar jane te dilatuar, te mbushur me gjak ne menyre te tille, qe lumeni i tyre tani lejon pranine e dy dhe tre eritrociteve, ngushtesisht te mbeshketur njeri prane tjetrit. Si rezultat i stazes, kapilaret alveolar marrin nje pamje tortuoze (te perdredhur), te shoqeruar me dilatime te vogla aneurizmatike. Nga fenomeni i eritrodiapedezes dhe me pas nga shqyerja e kapilareve te zgjeruar, ndodh hemoragjia, qe permbyt alveolat, ku eritrocitet shkrihen e detritet e tyre fagocitohen nga makrofaget alveolar, qe e kane citoplazmen te mbushur me hemosiderine (Fig. 3. 8), qe i jep ngjyren kafe (brune) mushkerise stazike. Te senuret me keto demtime pulmonare, kane kolle dhe nxjerrin gelbaze me ngjyre te kuqe ndryshku, qe kur ekzaminohet ne mikroskop, rezulton e perbere nga masa dense mukusi e makrofage me permbytje granulash hemosiderine ne citoplazem, te emertuara "qelizat kardiake", te cilat deshmojne per vuajtjen e mushkerive per faj te zemres.

Ne formen e rende te kongjestionit kronik te mushkerive, septet interalveolare trashen nga dilatimi i kapilareve, edema intersticiuale edhe nga prania e makrofageve (siderofaget intersticiuale), te cilet nxisin proliferimin e stromes septale, qe formon kordona fibrotik te gjere, duke krijuar nje lezion kompleks te mushkerise, i emertuar *induratio rubra (ose bruna) pulmonis* (forcimi ngjyre kafe i mushkerive). Zgjatja ne kohe e vuajtjes te mikroqarkullimit pulmonar, nderlikohet me trashjen e pareteve te arteriolave e te arterieve te mushkerise, qe çojne ne zhvillimin e hipertensiot ne arterien pulmonare.

**Kongjestioni i melçise.** Emertohet melçia "kardiake" dhe perfaqeson shembullin paradigmatic te vuajtjes nga hiperemia pasive kronike, ne terren te semundjeve te zemres. Zhvillohet ne rastet me insuficience te zemres se djathte, ne



perikardit kronik, ne insuficiencë kardiovaskulare te pergjitheshme, nga bllokimi i vena kava superiore dhe i venave suprahepatike, si dhe nga ngushtimi kongenital i venave suprahepatike, i njohur si sindroma Budd-Chiari.

Ne fazen e kongestionit akut, melçia behet cianotike, znadhoet aq sa mjeku e prek nen harkun brinjor, kapsula e Glisson tendoset dhe behet pergjegjese e dhimbjeve periodike, qe ndjejne te semuret ne hypokondrin e djathte.

Mikroskopikisht, shihet zgjerim dhe mbushje me gjak i venave centrale te lobulit hepatic, qe jane ne komunikim direkt me venat suprahepatike, per çka reflektojne stazen e tyre. Me kalimin e kohes, staza e venave centrale shprehet ne sinuosidet, qe zgjerohen e deformohen nga mbushja me eritrocite.

Ne fazen e kongestionit kronik, krahas zgjerimit dhe stazes te venave qendrore te lobulit hepatic, thellohen fenomenet e stazes ne sinusoide, ne venat perilobulare dhe shfaqet vuajtja hipoksike e trabekulave hepaticke, ku qelizat pesojne demtime, qe shkojne nga mbingarkesa dhjamore, deri ne nekroze, qe perfundon me shkaterrim te trabekulit. Keto ndryshime, shprehen me pamje karakteristike te krijuar nga alterimi i zonave te verdha (steatoza e qelizave trabekulare), qe rrethojne vatrat qendrore ne te kuqe-blu (nekroza dhe hemoragjia) dhe nga teritoret ngjyre kafe periferike, qe i perkojne sektoreve trabekular te ruajtur. Ky kombinim ngjyrash ne parenkimen e melçise, imiton strukturen e arres moskate, per çka ky demtim eshte quajtur *haepar moschatum* (Fig. 3. 9, Fig. 3. 10).

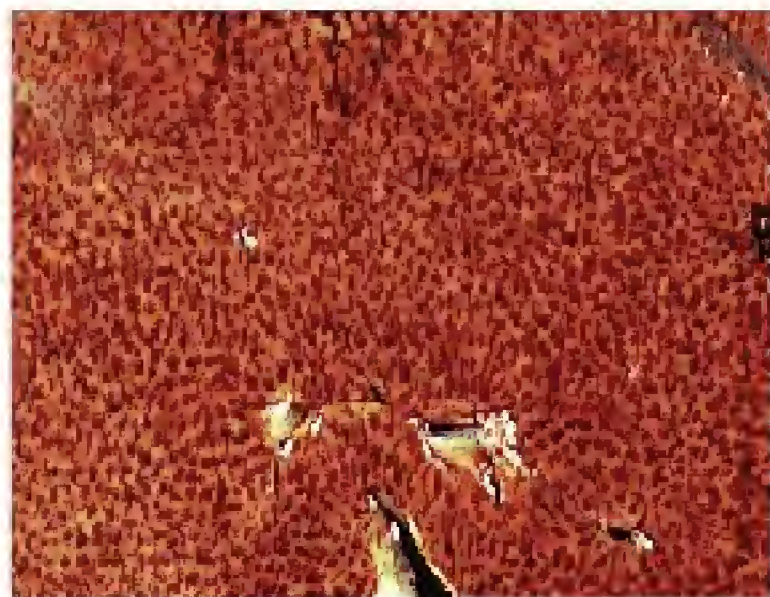


Fig. 3. 9. Pamja moskate e melçise ne stazen kronike (pamja makroskopike).

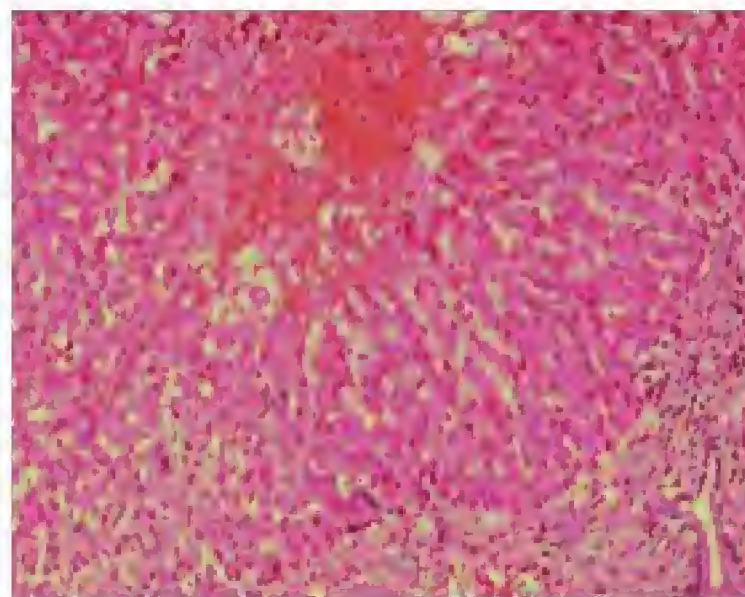


Fig. 3. 10. Nekroza ne pjesen qendrore dhe ndermjetese te trabekulit hepatic.

Staza kronike ne melçi lidhet me rritjen e presioni hidrostatik ne sistemin venoz intrahepatik, ndersa demtimi i qelizave parenkimale eshte rezultat i hipoksise ne kapilaret sinusoidal dhe nga bllokimi i interferences metabolike. Mekanizmi i heparit moskat eshte kompleks e zhvillohet ne disa faza evolutive.

Fillimisht, staza kronike thellon vazodilatimin e trasheguar, per çka krijon zgjerim ampuliform te kapilareve sinusoidale, ku gjaku rrjedh më ngadale, çka ndikon ne uljen e ndjeshme te shkembimit gazor, ne vuajtjen hipoksike te hepatocite, qe ne keto rrethana urie per oksigjen, zhvillojne glikolize anerobike, ulin katabolizmin e yndyrnave dhe pesojne mbingarkese dhjamore (steatoza). Keto demtime, jane me te renda ne pjesen ndermjetese te trabekulit, pasi hepatocitet e ketij segmenti kane nje kufi tolerance ndaj hipoksise, ne ndryshim nga hepatocitet e pjeses centrolobulare, qe jane pershtatur vadijes me gjak te varfer ne oksigjen. Demtimet hipoksike, gradualisht perfundojne me nekroze koagulative te hepatociteve, qe çojne ne keputjen e pjese ndermjetese te trabekulit e çarjen e sinusoidit, qe zbraz gjakun dhe e mbush zonen e shkaterruar. Ne vazhdim, keto demtime perfshijne segmentet e trabekules centrolobulare, ku hepatocitet e mbe-



tura pesoje nekroze koagulative dhe dizintegrim. Rrenojat e pjesës qendrore dhe ndermjete të lobulit përmyten nga hemoragjia, ndërsa hepatocitet portale të trabekulit pesoje steatoze. Në mikroskop, zona qendrore e lobulit hepatic shihet e shndërruar në një pellg gjaku (Fig. 3. 10), ku notojnë fragmente qelizash nekrotike, elemente inflamatorë të rrallë dhe makrofage.

Keto demtime të stazës kronike, e modifikojnë arkitekturën e melçisë, ku hap-sirat portobiliare behen me të dukshme, madje sugjestionojnë sikur janë qendra e lobulit e kjo pamje në mënyrë konvencionale është emërtuar "*hepar inversum*". Nga pikpamja anatomo-klinike, hepatomegalia stazike e përshat vëllimin sipas intensitetit të stazës venoze, pra sipas baticave dhe zbaticave të fluksit të gjakut që hyjnë dhe del nga melçia dhe ky tipar i ka nxitur klasikët ta emëtojnë melçinë stazike "*melçia fizarmonike – hepar accordeon*".

Qendrueshmëria e stazës kronike kardiovaskulare, shkatërrimi i qendrës së lobulit hepatic, provokojnë së fundi proliferim të indit bashkelidhës të shkrifet rreth venave qendrore, që kërkon të mbushë defektin e krijuar nga shkatërrimi i hepatociteve. Gradualisht, proliferimi i indit fibrokonjuktival portobiliar, shtrihet në trajtë kordonash të dendur në brendësi të rrenojave lobulare, duke krijuar skleroze difuze të melçisë, që emërtohet "*skleroza kardiakë*" ose me saktë "*cirroza kardiakë*". Në këtë stad, melçia zvogëlon vëllimin, aq sa nuk preket gjatë vizites që i bën mjeku të semurit. Zhvillimi "*cirrozes kardiakë*" nderlikohet me stazë në sistemin e venës porta, me hipertension portal, që çon në shfaqjen e edemes të shprehur me formim asciti, hidrotoraksi, hidroperikardi, edema e lekures, zhvillimin e varicëve ezofageale dhe stazë të venës umbilikale që merr trajtën e një nyje venoze në kërthizë, që është emërtuar "*caput medusa*".

**Kongjestionin e shpenetkës.** Shpenetka funksionon si organ rezerve (serbator) i gjakut, madje është në gjendje të ruajë në pulpën e saj e të rihedhë në qarkullimin e madh sasi të konsiderueshme gjaku. Shpenetka dërgon gjak aq sa pranon qarkullimin portal, ndërsa në rastin e stazës e të hipertensionit portal, për të kundërbalancuar pengesat hidrostatike, aktivizon sistemin e vazave kolaterale portokava. Këtë rol, shpenetka e kryen duke vënë në funksion sinuset depo dhe sinuset e defluksit të gjakut. Në rast se keto struktura demtohen dhe shtrati elastik është i zëvendësuar me ind fibrosklerotik, atëherë shpenetka nuk i kryen keto funksione.

Gjatë stazës akute, shpenetka rrit vëllimin, peshën, konsistencën dhe tendos kapsulën. Mikroskopikisht, shihet zgjerimi difuz i sinusoidëve, të shoqëruar me hemoragji të fresketa dhe depozita hemosiderine në pulpën splenike, që behen përgjegjës për splenomegalinë (pesha 250 - 300 g).

Në kongjestionin kronik, rritja e vëllimit të shpenetkës është progresive, pulpa bëhet cianotike, konsistente, kapsula tendoset dhe trashet nga ndryshimet sklerohialine. Në prerje, pulpa e shpenetkës nxjerret në mënyrë spontane gjak stazik.

Staza kronike e kompromenton indin limfatik, që peson fshirje të qendrave germinative dhe të folikujve limfatik, shfaqen hemoragji difuze, trabekulat trashen nga proceset fibroproliferative, që i shndërrojnë në kordona sklerohialine. Vatrën e hemoragjive të pulpes ndjekin proceset riparative, që perfundojnë me zhvillimin e nyjeve të Gandy-Gamma, të ndërtuara nga struktura masive fibrosklerohialine, që përmbajnë depozita hemosiderine dhe vatra kalçifikimi. Keto demtime difuze e intensive të pulpes, favorizojnë zhvillimin e lizes eritrocitare, që bëhet përgjegjëse për anemi dytesore në të sëmurë me splenomegali kongjestive. Me kalimin e kohës, kongjestionin kronik provokon trashje fokale fibrosklerohialine të kapsulës së shpenetkës, që paraqiten në trajtë pllakash të gjera, konsistente me ngjyrë të bardhë të ndritshme. Keto modifikime klasike i emërtuan perispleniti hialin ose sindroma e pllakes të "sheqerit të ngrirë".



### 3. 4. HEMORAGJIA

*Me gjakun tim rrjedh vrullshëm jeta,  
me ritmin e zemrës, humanizmi,  
me ngrohësinë, dashuria,  
e me lëndimin e tyre, hija e vdekjes.*

**Hemoragjia** është dalja e gjakut nga shtrati kardiovaskular, si pasoje e dëmtimeve që prishin integritetin anatomik të pareteve vaskulare dhe kardiake, ose nga mungesat e komponenteve që sigurojnë normalisht hemostazen. Derdhja e gjakut jashtë organizmit, është *hemoragji e jashtme*, ndërsa kur grumbullohet në organet e në kavitete natyrore është *hemoragji e brendshme*.

Shkaqet e hemoragjise janë të shumëllojshme. Shpesh zhvillohet nga traumat dhe nga proceset patologjike me veprim pësorë (ateroskleroza) dhe dytesore (hipoksia), që dëmtojnë teresinë e paretit vaskular, me pasoje daljen e gjakut nga shtrati vaskular. Semundjet me të shpeshta të nderlikuara me hemoragji janë hipertensioni arterial dhe diateza hemoragjike. Semundja e hipertensionit arterial krijon nderlikime hemoragjike në tru, që janë shkaqe të shpeshta të vdekjeve në moshat mbi 50 vjeç.

Diatezat hemoragjike përfshijnë një grup afeksionesh klinike, që i bashkon prirja e gjakosjes, për faj të dëmtimit të hemostazes pësore nga pakesimi sasior dhe dëmtimi cilësor i trombociteve; nga mungesa e faktoreve të koagulimit; nga anomalitë genike e enzimatike në formimin e elementeve të gjakut etj. Hemoragjia nga rritja e permeabilitetit, emërtohet *hemoragji per diapedesis*, ndërsa nga prishja e integritetit anatomik të pareteve të vazave quhet *hemoragji per rhexis*.

**Hemoragji per diapedesis (eritrodiapedeza).** Shpreh kalimin e eritrociteve nëpërmjet paretit vaskular, pra ndodh diapedeza nga rritja e permeabilitetit të paretit të vazës, pa prishje të integritetit anatomik. Rritja e permeabilitetit endotelial në këtë tip hemoragjie, mund të jetë me origjinë nga hiperemia pasive kronike, ku staza rrit presionin hidrostatik të gjakut intravaskular; nga hipoksia e shprehur me rritje të permeabilitetit të paretit kapilar; nga mungesat e vitaminave C, P, B1; nga çrregullimet e faktoreve të koagulimit (mungesa vitaminave K); nga veprimi i lendeve toksike, me veprim dëmtues mbi endotelin kapilar (lende industriale, medikamente, lende helmuese luftarake); nga toksinat bakteriale (meningokoku, streptokoku); nga viruset (virusi i ethes së verdhe); nga dukuri imunitare (reaksionet imunitare, që godasin qelizat endoteliale si kompleksi Ag-At, antitrupe, faktorët e komplementit serik etj.).

Eritrodiapedeza mund të jetë brutale ose e ngadaleshme, e perkoheshme, ose me karakter të vazhdueshmë ose me perseritje të herë pas herëshme; mund të përfshijë një territor të kufizuar vaskular, ose është e shtrirë në zonë të gjera.

**Hemoragji per rhexis.** Shpreh rrjedhjen e gjakut nga çarja e paretit vaskular, që mund të jetë me origjinë të ndryshme, e shprehur me shumëllojshmeri formash kliniko-morfologjike. Dëmtimi i paretit vaskular mund të jetë: me buze të rregullta, me buze të çrregullta, të dhembëzuar (çarje e aneurizmes së aortes, nga shkatërrimi gërryes i enëve të gjakut nga neoplazite dhe nga traumat me mjete mbretëse). Çarja e paretit vaskular mund të ndodhë dhe nga procese patologjike, që lendojnë fibrat elastike të paretit vaskular, çka shprehet me ulje të rezistencës së armatureve të paretit. Me këtë mekanizëm, ndodh hemoragji nga ateroma e arterieve, nga aneurizmat, nga varriçet, në inflamacionet nekrotizante të paretit të vazave të gjakut (TBC), gjatë infiltracionit neoplazik të paretit vaskular, ose në çarjen e paretit të ventrikulit të majtë në infarkt transmurale të miokardit. Kështu gjenden, shprehen me hemoragji të brendshme në indet, në kavitetet natyrore,



madje shpesh here, sasia e gjakut që braktis vazat është shumë e madhe, aq sa krijon anemi të rënde akute, që mund bëhet dhe shkak vdekje, nëse nuk ndërhyhet me mjekim intensiv dhe me transfuzione gjaku.

### 3.4.1. Hemoragjia e brendëshme.

Perfaqeson daljen e gjakut nga shtrati vaskular arterial, venoz ose nga kapilaret, duke u shprehur me grumbullim në organe e në kavitetet natyrore të organizmit. Kjo lloj hemoragjie mund të jete sipërfaqesore ose në thellesi të organeve, mikroskopike ose konsistente.

Gjaku i grumbulluar në inde ruhet për një farë kohe, por më pas mund të pesoje ndryshime të tipit *eritroliza* (shkrirja e eritrociteve), e pasuar me perthithjen e plote, kur hemoragjia është e vogël, ndërsa kur hemoragjia është në sasi të mëdha, mbetet për kohe të gjatë në inde, duke shkaktuar ndërlikime, shpesh me pasoja të pa dëshirueshme, për shëndetin dhe për jetën e të sëmurit. Bazuar në tipin, topografinë, dimensionet, lokalizimin e karakteristikat anatomoklinike, hemoragjia e brendëshme paraqitet në format e mëposhteme:

**Petehiet**, janë hemoragji në forme pikash të vogla, të shumta, të shpërndara, me origjinë nga diapedeza, ose nga plasja e kapilareve në zonat sipërfaqesore të indeve dhe organeve, si në lëkurë, nën cipat seroze, nën mukozat dhe në brendësi të parenkimes të organeve, si p.sh në materien trumore. Në lëkurë, prezantohet në formën e *purpura hemoragjike subkutanea*, ndërsa në indin bashkëlidhës të shkrifet nën cipat seroze, në meninget, në mukozat, në materien trumore shprehet në forme *sufusionesh hemoragjike*, që janë dëmtime të shpeshta e bashkeshoqëruar të hypoksise, sidomos gjatë vuajtjes hipoksike të porsalindurit. Petehiet, në shumë raste janë mikroskopike, sidomos kur zhvillohen në brendësi të indeve të buta, si në indin konjuktiv interseptal të mushkerive, në materien e bardhë të trurit, ku paraqiten si vatra të vogla eritrodiapedeze (Fig. 3. 11).

**Ekimoza**, është hemoragji kapilare e nënlëkures, që infiltrojnë zona të kufizuara të indit bashkëlidhës të dermes, duke krijuar një vater gjaku, e cila pasqyrohet në sipërfaqen e lëkures në trajtën e një njolle të çrregullt, me ngjyrë të kuqe të errët. Ngjyra e ekimozës ndryshon në raport me modifikimet, që pesojnë eritrocitet në kohe. Ekimoza, jo rrallë zhvillohet si hemoragji kapilare nën cipat seroze e nën mukozat. Në lëkurë janë me origjinë traumatike (nga goditja në fytyrë), mund të shfaqen nën lëkurën e kofsheve të grave që vuajnë nga "celluliti"; në palpebrat gjatë frakturave të bazës së kraniumit etj.

**Hematoma**, është grumbullim i gjakut në masë voluminoze, që pasi i sposton indet e organit ku ka ndodhur hemoragjia, formon një kavitet i ri, të mbushur me gjak dhe të kufizuar nga ind i shkrifet ose parenkimatoze. Hematomat mund të zhvillohen dhe në kavitate natyrore të ngushta si në hapsirën subdurale, në mjediset mediastinale dhe retroperitoneale etj.

Gjaku i grumbulluar në hematoma, është me origjinë kryesisht nga çarja e arterieve, ose nga venat me kaliber të mesëm e të vogël. Hematomat mund të krijohen si një formacion unik, ose mund të jenë të shumta, si ndodh pas çarjes të aneurizmave të aortes, çka shoqërohet me formim hematomash të shumta mediastinale dhe retroperitoneale. Dimensionet e hematomave varen nga sasia e gjakut që rrjedh nga vaza dhe nga strukturat e shkrifta të indit ku formohet.

**Hemotoraksi**, është grumbullimi i gjakut në hapsirën pleurale, ku mund të jete i njëanshem ose i dyanshem. Zakonisht zhvillohet pas një traume të shoqëruar me çarjen e vazave të gjakut të parietit torakal ose të mushkerisë. Hemotoraksi mund të zhvillohet dhe si ndërlikim i një procesi patologjik, që kompromenton vazat e gjakut të mushkerive, ose të parietit të brendshëm torakal, si ndodh me



tuberkulozin e mushkerive, me neoplazite e pleures e te parenkimes se mushkerive me shtrirje deri ne pleur, pas çarjeve te bulave te emfizemes se mushkerive, ne inflamacionet pleuropulmonare, gjate embolise dhe infarktut te mushkerive, ne aneurizmat e aortes, ku eshte nderlikim fatal per te semurin.

Diagnoza e hemotoraksit bazohet ne pranine e gjakut ne hapsiren pleurale, ne pjesen me te madhe me koagula gjaku, çka e diferencon nga pleuriti hemoragjik. Kur gjaku nuk perthithet, ndodh organizimi dhe formimi i aderencave te shumta ndermjet fleteve pleurale.

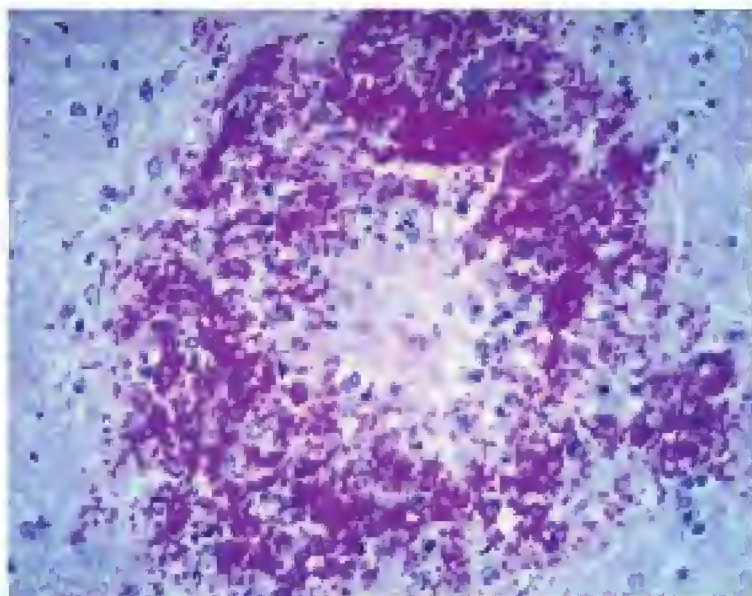


Fig. 3. 11. Petehia ne lenden e bardhe trunore.



Fig. 3. 12. Hemoragjia ne nukleuset bazale.

**Hemoperikardi**, eshte grumbullimi i gjakut ne qesen perikardiale. Prejardhja e gjakut eshte me origjina te ndryshme si nga çpimi traumatik i zemres, nga çarja e paretit te ventrikulit ne infarktut transmural te zemres, nga çarja e segmentit intraperikardial te aortes, çarja e nje arterie koronar, ose i nje degezim te saj nga erozioni neoplazik i paretit; mund te shkaktohet gjate manovrave reanimatore te zemres, si masazhi i zemres ose punkcioni intrakardial, qe shoqerohen me grumbullim gjaku ne qesen perikardiale, ku dhe koagulohet. Hemoperikardi behet vdekjeprures kur çahet zona e infarktut te miokardit, ose e segmentit intraperikardial i aortes, qe e mbushin qesen perikardiale me gjak ne presion te larte dhe shkaktojne tamponimin e zemres. Mjafton 200 - 300 ml gjak, ne hapsiren perikardiale, per te shkaktuar vdekjen e menjehershme te pacientit. Kur gjaku mbetet me kohe te gjate pa u perthithur, organizohet e te formon aderenca perikardiale.

**Hemoperitoni**, eshte grumbullimi i gjakut ne kavitetin peritoneal, me origjine nga hemoragjia arteriale, ose venoze e organeve te ketij kaviteti, si dhe nga vazat e medha te gjakut (çarja e aneurizmes se aortes dhe nga vena kava). Shpesh eshte nderlikim i trombozes se venave mezenterike, por mund te ndodhi dhe nga çarja e cisteve te vezoreve dhe e tubujve uterine ne rastin e gravidances tubare, nga perforimi i mitres gjate aborteve te provokuara. Ne keto rrethana, gjaku grumbullohet ne kavitetin e Douglas.

Hemoperitoni zhvillohet si nderlikim dhe i splenomegalise gjate malarjes, ne mononukleozen infektive, ne metastazat peritoneale dhe mezenteriale, pas çarjes te kapsulave te organeve nga dëmtimet traumatike, ose aksidentale gjate punkcioneve agobiopike te melçise ne rastin me hemangioma hepatike. Sasite e vogla te gjakut perthithen, ndersa kur eshte ne sasi te medha, organizohet e formohen aderenca ndermjet ansave te zorreve me peritonin parietal. Aderencat fibrosklerotike çrregullojne tranzitin intestinal dhe nderlikohen me ileus mekanik.

**Hemoragjia epidurale**, eshte hematome e perqendruar ndermjet kockave te kraniumit dhe dura mater. Zakonisht shkaktohet nga çarja e arteries meningea media dhe me rralle nga çarja e venave. Shpesh eshte me origjine traumatike, si



nderlikim i frakturave të kockave të kafkës, çka dikton si domozdoshmeri nderhyrjen kirurgjikale, në rast të kundërt krijon pasoja të rënda vdekjeprurëse.

**Hemoragjia subdurale**, ka karakteristikat e hematomes dhe shpesh zhvillohet pas traumave kontuzive pa frakturë të kafkës. Hemoragjia ka origjinën nga venat urë të venave subdurale. Gjaku i grumbulluar mpikset me vështirësi, çka favorizon shpërndarjen në këte hapsirë dhe në vazhdimësi rrit në mënyrë progresive masën e gjakut, për pasoje rritet presioni intrakranial dhe shtypet truri.

**Hemoragjia subaraknoidale**, zakonisht zhvillohet si nderlikim i hipertensionit arterial e ndodh nga çarja e aneurizmave të qarkut të Willis, për çka preferon rajonet bazale të trurit.

**Hemoragjia intracerebrale**, është forma më e rënde dhe me pasoja dramtike. Rastiset shpesh në të semuret që vuajnë nga hipertensioni arterial dhe zakonisht, zhvillohet nga çarja e arteries lentikulare të trurit, nga ku gjaku del me presion të lartë, duke infiltruar e demtuar strukturat nervore, të cilat i përmbyt dhe i shtyp, pra shketëron substancën e bardhë dhe nukleuset bazale, që pesojnë nekroze. Kur arteria e lënduar ndodhet në tavanin, o pranë pareteve të ventrikujve, atëherë hemoragjia derdhet në kavitetet ventrikulare, duke u nderlikuar me hemotagjinë intraventrikulare (Fig. 3. 12).

Hemoragjia intracerebrale, shpesh është dëmtim fatal e mund të çojë në vdekje të menjëhershme të semurit. Hemoragjia mund të jetë me origjinë dhe nga neoplazite angiomatoze të trurit (hemangiomat) dhe nga neoplazi paresore të trurit, si glioblastoma multiforme etj.

### 3. 4. 2. Hemorragjia e jashtëme.

Perfaqeson rrjedhjen spektakulare të masës së gjakut nga arteriet e nga venat e demtuara, që e zbrazin masën e gjakut nëpërmjet kanaleve natyrore, që komunikojnë me mjedisin e jashtëm, duke u prezantuar në formë të ndryshme.

**Epistaksis** (greq: *epi* - sipër, *staxis* - rrjedha me pika), është hemoragjia me origjinë nga vazat e mukozës së hundës, e shkaktuar nga çarja e kapilareve të pleksit vaskular të septumit dhe të kapilareve të mukozës të parieteve anësore të hapsirës së hundës, nga keputja e polipeve nazale, nga neoplazite e mukozës dhe të strukturave të tjera të hundës, pas frakturave të kockave nazale etj.

**Hemoptizia**, është nxjerrja me kolle (*ptisis*) e gelbaze të gjakosur nga hemoragjite me origjinë laringeale, bronkiale, trakeale ose pulmonare, të shkaktuara nga procese patologjike, si neoplazite malinje bronkopulmonare, tuberkulozi i mushkerive, pneumonia stafilokoksike, trakeobronkitet, kollat e mëdha në fëmijet e moshës së gjirit, bronhektazia etj.

**Hemoptoe**, është nxjerrja e peshtymës së gjakosur, me origjinë nga hemoragjite që ndodhin në hapsirën e gojës, nga tonsilat, nga palleriumi i fortë, nga palleriumi i butë, nga dëmtimet e mukozës gingivale, nga faringu e nga epiglotisi dhe pjesët e sipërme të laringut.

**Hematemeza** (greq: *emein* - të vjella), është nxjerrja me të vjellat e masave të gjakut, me origjinë nga hemoragjite e organeve të traktit tretës. Patologjite me të shpeshta të shprehura me hematemeza janë neoplazite malinje të ezofagut, varriçet ezofagogastrike, sindroma Mallory Weiss, ulçera gastrike, polipi gastrik, hipermia e mukozës së stomakut në insuficiencën kardiovaskulare, hipertensioni portal, gastriti eroziv akut, ulçera në pjesën e sipërme të duodenumit etj.

**Melena** (greq: *melainos* - i zi), është hemoragji e aparatit gastrointestinal, ku masat e gjakut, pasi i janë nënshtruar efektit veprues të enzimave gastrointestinale dhe pasi përzihen me ushqimet e përpunuara, eliminohen së bashku me materiet fekale, që ngjyrosen në të zeze.



Shkaqet e kesaj hemoragjie jane te shumta, ku nder me kryesoret jane: ulçera gastroduodenale, gastriti eroziv, staza kronike gastrointestinale ne insuficiencen kardiovaskulare totale dhe me hipertension portal, divertikuli i Meckel, ektopia e pankreasit, semundjet inflamatore te intestinit (enterokolitet bakteriale: salmonella, dizenteria), enterokolitet jo bakteriale (enterokoliti ulçero-nekrotik, enteriti rajonal i Crohn), por mund te shkaktohet dhe gjate çarjes te hemorroideve te brendeshme, nga keputjet e polipeve intestinale, nga neoplazite malinje ne te gjitha segmentet e traktit intestinal, ne veçanti ne kolon dhe ne rektum etj.

**Hematuria**, eshte dalja e gjakut me urinen, si pasoje e demtimit te vazave te gjakut te veshkes, te pielonit, te uretereve e te veshikes urinare.

Hematuria shprehet ne forma mikro ose makroskopike dhe eshte e lidhur me semundje te ndryshme, qe lendojne shtratin vaskular te veshkes e te vijave urinare si: veshka polikistike, glomerulonefritet, glomerulopatia diabetike, pielonefritet, papilliti nekrotizant, nekroza kortikale e veshkave, nefropatia hereditare, ne neoplazite renale dhe vezikale, sidomos ne papilokarcinomat e veshikes urinare, neoplazite e pelvisit dhe te uretereve, polipet, guret e rugeve urinare, cistitet etj.

### 3. 4. 3. Ndërvarësia kliniko morfologjike e hemoragjisë.

Rendesia klinike e hemoragjise varet nga sasia e gjakut te humbur, shpejtesia e rrjedhjes jashtë shtratit vaskular dhe vendit ku grumbullohet. Ne hemoragjite akute, me humbje 10 - 20 % te volumit hematik, i semuri manifeston *anemine akute post-hemoragjike normokrome*, qe riparohet nga hiperplazia hemopoetike e palces se kockave, e shoqeruar me mbiprodhim te retikulocyteve.

Kur hemoragjia eshte me rrjedhje te jashteme, behet e dukeshme klinikisht, ndersa hemoragjite e brendeshme diagnostikohen relativisht me veshtiresi, si rastet e hemoragjive peritoneale nga gravidanca ekstrauterine etj.

Hemorragjite ne sasi te vogla dhe periodike, qe zgjasin ne kohe, shoqerohen me hiperplazi kompensuese te palces te kockave. Hemoragjite e vazhdueshme e pakesojne gradualisht vellimin e gjakut qarkullues e perfundojne me anemi hipokrome (ulcera gastroduodenale, karcinoma gastrike, parazitozat intestinale etj).

Hemoragjite e vogla, te zhvilluara ne organe vitale, si hemoragjia intracerebrale, ose intraventrikulare, krijojne demtime, qe mund te çojne ne vdekje te semurit. Ne rastet e hemoragjise akute me humbje sasie te madhe gjaku, shkaktohet shocku hemoragjik.

Masa e gjakut e grumbulluar ne nje ind, ose ne kavitete natyrale, do te pesoje hemolizen e eritrociteve, qe pasohet me degradimin progresiv te hemoglobines dhe formim hemosiderine, qe ngjyros indet. Hemoliza prodhon sasi te madhe bilirubine, çka shprehet klinikisht me ikter kalimtar, ose i qendrueshem ne rastet kur ndodhin hemoragji masive dhe te zgjatura gastrointestinale. Ne hemoragjite e brendeshme e te lokalizuara, masa e gjakut mund te rrethohet me reaksion fibrokonjunktival, duke formuar nje formacion pseudocistik, qe me kalimin e kohes organizohet, ose te ndotet me bakterie, çka çon ne zhvillimin e abscesit.

### 3. 5. TROMBOZA

*"Jeta fillon e mbaron me një tromb"*  
R. Virchow.

**Tromboza** eshte proces patologjik kompleks i formimit "*in vivo*" te trombeve ne hapsirat e zemres e te shtratit vaskular. **Trombi** (greq: *copë gjaku e mpiksuar*), eshte mase solide, anormale ne brendesi te sistemit kardiovaskular, e formuar



nga nderhyrja e faktoreve te koagulimit, qe kane pësuar shmangie patologjike, duke perfunduar me mbimpiksje te gjakut, pra me formim te trombit, qe mund te nderlikohet me pasoja te renda per shendetin dhe jeten e te semurit.

Tromboza, si proces patologjik i formimit te trombeve, ndryshon ne parim nga procesi normal i mpikjes se gjakut. Hemostaza normale e mban gjakun ne gjendje likuidi ne rrjedhje ne shtratin normal vaskular dhe kur prishet integriteti anatomik i vazave, formon “tapen hemostatike”, qe synon te mbylli difektin e te ndaloje hemoragjine, pra zhvillohet si reaksion normal mbrojtës. Hemostaza normale e kryen procesin e mpiksjes se gjakut, nepermjet shëndrimit te fibrinogjenit ne masa solide fibrine (*koaguli*), qe çon ne mbylljen e difektit te paretit vaskular dhe ndalimin e hemoragjise. Kuptohet se **tromboza** eshte shmangie patologjike e procesit te mpiksjes te gjakut, eshte mpiksje e zhvilluar ne forme te ekzagjeruar, qe perfundon me formimin e trombit. Ne kete aspekt, trombi eshte ekstremi i mpiksjes, ashtu si hemoragjia konsiderohet devijim patologjik i ekstremit te kundert te hemostazes, pra i mungeses te mpiksjes te gjakut per formimin e tapes hemostatike.

Proçesi i trombozes çon ne formim te trombit, qe eshte rezultat i konvergimit te kompleksit te dukurive patologjike, qe implikojne tre komponente themelore: paretin vaskular, trombocitet dhe serine e faktoreve te koagulimit te gjakut.

Trombi, si demtim patologjik i pa zakonshem ne hapsirat e shtratit vaskular dhe te zemres, krijon nje seri nderlikimesh: a. pakesim, madje bllokim te fluksit te gjakut, qe perfundon me iskemi indore; b.. shkeputje i vete trombit nga pareti ku formohet ose fragmentimi i tij, per rrjedhoje qarkullimin e copave te trombit me fluksin e gjakut, qe perfundojne ne pjeset skajore te shtratit vaskular, duke i dhene origjine procesit te tromboembolise.

Trombi dallohet nga koaguli “post mortem”, qe ndeshet gjithmone ne autopsy e subjekteve me agoni te gjate, sepse trombi eshte i ngjitur me endotelin e vazes ose me endokardin, ka konsistence kompakte, eshte i thermueshem, ka siperfaqe te ashper e ndertim heterogen, ndersa koaguli nuk ngjitet me endotelin vaskular as me endokardin, hiqet lehte, kopion saktesisht lumenin e vazes ku formohet, eshte i lemuar dhe me konsistence elastike.

### 3. 5. 1. Hemostaza normale.

Per te kuptuar mekanizmin e formimit te trombit, ka rendesi te njihet ecuria e hemostazes normale, fazat e ketij procesi dhe shmangiet, qe çojne ne koagulim patologjik ose ne hemoragji. Hemostaza normale perfshine vetëm sekuencat e procesit te koagulimit, ku ndodh shndërrimi i fibrinogjenit ne masa solide fibrine dhe formimi i koagulit, qe mbyll difektet ne paretin vaskular e kesisoj ndalon hemoragjine. Keto procese kalojne ne disa faza, ne ndervaresi mes tyre:

- Pas lendimit fillestar te vazes se gjakut, ndodh vazongushtim arteriolar, qe i dedikohet mekanizmit reflektor neurogen, por qe nxitet dhe nga derdhja lokale e faktoreve vazoaktive si endotelina.

- Çveshja e endotelit ekspozon shtrojen ekstraqelizore subendoteliale, qe eshte teper trombogenike, e cila i lejon trombocitet te ngjiten, te aktivizohen, te modifikohen e te sekretojne granulat. Ne pak minuta trombocitet ngjiten ne vatren e lenduar dhe formojne tapen hemostatike (hemostaza paresore).

- Lendimi i endotelit nxit çlirimin e faktorit indor (tromboplastina indore), qe eshte nje prokoagulant i membranes, i cili se bashku me faktoret e sekretuar nga trombocitet, shperthejne vargun e faktoreve te koagulimit, qe arrijne kulmin me aktivizimin e *trombines*, qe vepron mbi fibrinogenin e tretshem qarkullues, duke e shndërruar ne fibrine te patreteshme, qe depozitohet lokalisht dhe mbyll difek-



tin e vazës. Trombina e aktivizuar bën një thirrje tjetër trombocitësh, që çli-rojnë granula të tjera me lende vazoaktive. Kjo sekuenca e quajtur hemostaza dytesore, kërkon një periudhë kohe, deri sa të kompletohet.

- Fibrina e polimerizuar me agregatet trombocitare, formojnë koagulin, që është tapa solide e qëndrueshme, që bllokoi defektin e vazës dhe pengon hemoragjinë.

- Me pas aktivizohen mekanizma kunderegullator të t-PA (Tissue Plasminogen Activator), që pasi formohet koaguliti, ndërhyjnë për të kufizuar formimin e tapes hemostatike dhe në këtë mënyrë nuk lejojnë rritjen e mëtejshme të koagulit.

Në procesin e hemostazës normale marrin pjesë tre elemente: endoteli, trombocitet dhe faktorët plazmatik të koagulimit të gjakut.

**Endoteli.** Qeliza endoteliale ka aktivitet multifunksional e në këtë kuader modulon dhe shumë aspekte të hemostazës normale, shpesh dhe kontradiktore mes tyre. Shtresa njëqelizore e endotelit e quajtur "*prototipi natyral i sipërfaqes së pajtueshme me gjakun*", kryen misionet antitrombocitare, antikoagulante e fibrinolitike. Kur prishet funksioni fiziologjik hemostatik i endotelit vaskular, atëherë fiton cilesi prokoagulante, duke kontribuar aktivisht në formimin e trombit. Endoteli aktivizohet nga veprimi i agjentave infektivë, nga faktorë hemodinamikë, nga citokinat dhe kur demtohet si në ateroskleroze, në endoarteritet, në endokarditet etj. Ruajtja e ekuilibrit ndërmjet endotelit protrombotik dhe antitrombotik është themelor për formimin, shtrirjen e shpërberjen e trombit.

**Cilesite antitrombotike të endotelit.** Veshja me qeliza endoteliale e vazave përben mjedisin me të pershtatshëm për rrjedhën e gjakut, pasi bllokoi ngjytjen, agregimin e trombociteve, ndërvepron me vargun e faktoreve të koagulimit dhe shkrinë vazhdimisht koagulat e gjakut.

- *Efekti antitrombotik* i endotelit realizohet duke izoluar kontaktin e trombociteve dhe të faktoreve plazmatike me shtrojen ekstraqelizore subendoteliale, që është trombogenike. Kur trombocitet nuk aktivizohen, atëherë nuk ngjiten me endotelin dhe kjo i dedikohet cilesive intrinseke të membranës së qelizës endoteliale. Kur trombocitet aktivizohen pas një lëzioni endotelial lokal, ato nuk ngjiten, pasi pengohen nga qelizat endoteliale fqinje të shëndetshme, që prodhojnë prostaciklinat endoteliale (PGI<sub>2</sub>) dhe oksidin e azotit (NO). Qelizat endoteliale shprehin dhe ADP-azën, që degradon ADP, duke ndaluar agregimin trombocitar.

- *Efekti antikoagulant* ndërmjetësohet nga disa mediatorë: 1. Molekulat heparina të ngjashme, që veprojnë indirekt me koafaktorët, që nxisin antitrombinin III për të inaktivizuar trombinin dhe faktorin Xa; 2. Trombomodulina, një receptor specifik i trombinës, që vepron në mënyrë indirekte, duke e lidhur dhe shndërruar trombinin nga prokoagulantet në antikoagulante, si dhe aktivizon proteinen C, e cila frenon koagulinin me shkaterimin proteolitik të faktorit Va dhe VIIIa. Në këtë mënyrë pengohet zberthimi i faktoreve të koagulimit.

- *Efekti fibrinolitik* i qelizave endoteliale kryhet nepermjet sintezës të faktorit t-PA (tissue factor Pathway Inhibitor), i cili i eliminon depozitat e fibrinës nga sipërfaqja endoteliale.

**Cilesite protrombotike të endotelit.** Shndërrimi i endotelit në protrombotik, ka të bëjë me raportet, që krijon me trombocitet, me proteinat e koagulimit dhe me sistemin fibrinolitik. Aftesia e qelizës endoteliale për të pershtatur funksione të reja dhe kontradiktore lidhet me disa rrethana:

- *Efekti trombocitar.* Demtimi i endotelit i detyron trombocitet të ngjiten në shtrojen ekstraqelizore të parët vaskular, çka lehtëson prodhimin nga endoteli të faktorit Willebrand, një koofaktor i rëndësishëm për lidhjen e trombociteve me kolagenin dhe me struktura të tjera të matriksit.



- *Efekti prokoagulant*. Lendimi i qelizave endoteliale nga endotoksinat bakteriale dhe citokinat (TNF, IL-1), nxisin sintezën e faktorit indor (tromboplastina indore), që aktivizon në rrugë ekstrinseke vargun e faktoreve të koagulimit. Nga lidhjet që krijon me faktoret e aktivizuar IXa dhe Xa, qeliza endoteliale rrit aktivitetin katalitik të këtyre faktoreve të koagulimit.

- *Efekti antifibrinolitik* i qelizës endoteliale zhvillohet duke sekretuar frenuesit dhe aktivizuesit e plazminogjenit (PAI), që shtypin fibrinolizën.

**Trombocitet.** Trombocitet luajnë rol qendror në hemostazën normale e sigurisht dhe në procesin e trombozës. Në gjakun qarkullues trombocitet janë disqe të mbështjella me një membranë të hollë, që shpreh në sipërfaqe receptore të ndryshëm glikoproteinike për integrinat. Trombocitet përmbajnë dy grupe granulash: *a. granula alfa*, shprehin molekula adezioni, P-selektina në membranë, kanë fibrinogjen, fibrinëktinë, faktorin V e VIII të koagulimit, faktorin trombocitar 4 (kemiokina që lidh heparinën), faktorin e rritjes të trombociteve-derivate (PDGF) dhe faktorin e rritjes transformuese beta (TNF-β). *b. granulat e tjera*, janë trupza dense ose δ-granula, me përmbajtje nukleotidesh, ADP, ATP, Ca<sup>++</sup> të jonizuar, histamine, serotoninë, adrenalinë. Trombocitet pasi depozitohen në endotelin e lënduar, janë të afta të kryejnë disa funksione dhe të pesojnë disa modifikime si, ngjitja e ndryshimi i formës, sekretimi dhe agregimi. Ky kompleks procesesh, në vazhdimësi njihet me termin “*aktivizimi i trombociteve*”.

**Ngjitja dhe ndryshimi i formës.** Ky proces paraprihet nga prishja e fluksit laminar të gjakut, nga staza, ose nga krijimi i shtjellave të rrjedhës. Normalisht, rryma e gjakut rrëshqet ngadale mbi qelizat endoteliale dhe është lamelare, ku në periferi është plazma (shtresë e hollë fluide e quajtur “film fibrina”), që shunang kontaktin e trombociteve dhe të elementeve të figuruara me qelizën endoteliale, ndërsa në aksin qendror të rrjedhës së gjakut janë elementet e figuruara.

Në rrethanat e stazës e të rrjedhës së gjakut me shtjella, prishet fluksi laminar dhe trombocitet shtyhen në periferi, duke kontaktuar direkt me endotelin. Trombocitet, sa afrohen në pikën e çveshur nga qeliza endoteliale, fillojnë menjëherë të ngjiten mbi difektin, fenomen që nxit çlirimin e tromboplastinës indore e më pas në zinxhirë, shpërthen i tërë vargu i mediatoreve.

Ngjitja e trombociteve mbi difektim endotelial realizohet me ndërmjetësi të koofaktorit Willebrand, i sekretuar nga qelizat endoteliale fqinje të shëndosha, që kufizojnë zonën endoteliale të demtuar e të zbuluar. Ky fenomen paraprihet nga ndryshimi i formës së trombocitit, i cili fillimisht humb formën diskoide e shndërrohet në një sferë me pseudopode, që zgjaten duke u bërë intensivisht ngjitesë me parietin e lënduar. Pra, në rastet me deficiet gjeneral të faktorit Willebrand, ose të receptorit të tij glikoproteinik Ib (GpIb), (sindroma Bernard Soulier), ndodhin difekte në ngjitjen e trombociteve e për pasoje difekte dhe të hemostazës. Ky ndryshim i formës të trombocitit krijohet nga mikrofilamentet e aktinomiozines dhe të mikrotubujve, që përmban trombociti. Në të njëjtën kohë, ADP, TxA<sub>2</sub> dhe trombina, që janë të pranishme në vatrën endoteliale të demtuar, veprojnë me receptoret specifike të membranës së trombocitit, duke u pasuar me derdhjen e joneve të Ca<sup>++</sup>, që aktivizojnë aktomiozinën, e cila zhvillon tkurrjen centripete të unazës së mikrotubujve të vendosur nën membranën e trombocitit.

Pra, deformimi i trombociteve është rezultat i shfaqjes të zonave të terhequra nga tkurja e mikrotubujve dhe nga zgjatja e segmenteve fqinje, që zgjaten në trajtë pseudopodesh.

**Sekretimi.** Pasi ngjitet e pas ndryshimeve në formë, trombociti shpërthen një reaksion të fuqishëm sekretor, duke çliruar përmbajtjen e një morie mediatoresh molekular, që shërbejnë si mesazher në bashkërendimin e kompleksit biokimik të



proçesit të trombozes. Me çlirimin e këtyre mediatoreve, ndodh aktivizimi i kompleksit të fosfolipideve membranore, i emërtuar *Faktori Trombocitar 3*, që krijon një situs me të cilin lidh faktorin X (Stuart factor) dhe faktorin V (Trombina). Me çlirimin e mediatoreve të koagulimit, nderhyjnë dhe jonet e  $Ca^{++}$ , që shërbejnë si aktivizues të faktorit X, që çon në zhvillimin e rruges intrinseke të koagulimit, që do të perfundojë në formimin e trombine.

**Agregimi.** Është proçesi i ngjitjes të trombociteve mes tyre, duke krijuar një lëmsh trombocitar, që përben tapen hemostatike e njëkohesisht formon mikroberthamen, e quajtur "*nyja fillestare*" e trombit të ardhshëm. Trombocitet e aktivizuara prodhojnë  $TxA_2$ , një lende e fuqishme vazokonstrikuese, që ndikon në agregimin e kompaktimit të trombociteve. Nderkohe, trombocitet e aderuar e të aktivizuara, të pranishme në tapen hemostatike çlirojnë ADP, që nga ana e saj provokon një reaksion autokatalitik, duke e thelluar agregimin e mëtejshëm të trombociteve, që perfundon me formimin e "*tapes hemostatike të perkohëshme*".

Nga ky çast, me ndermjetësinë e faktorit trombocitar 3, gjenerohet trombina, e cila e nxit fibrinogjenin të shndërrohet në fibrinë. Në këtë pikë ndodhin reaksione të kombinuara të ADP dhe të  $TxA_2$ , që thellojnë tkurrjen e trombociteve të agreguara e krijimin e një mase kompakte irreversible, e emërtuar "*metamorfoza viskoze*", e cila përfaqëson "*tapen hemostatike dytesore ose tapen definitive*". Në këtë gjendje, fibrinogeni i aktivizuar shndërrohet në fibrinë, që depozitohet ndermjet agregateve trombocitare, duke krijuar një strukturë çimentuese për trombocitet, që shtohen si tulla mbi trinë fillestare. Kësisoj, vazhdon rritja progresive e trombit, e ndjekur nga depozitat e elementeve të figuruara (eritrocite, leukocite) brenda rrjetës së fibrinës, ku mbeten në kurthin e lakunave të formuara nga nderthurja e çrregullt e fijeve të fibrinës që shtohet.

#### **Faktorët plazmatikë të koagulimit të gjakut.**

Vargu i faktoreve koagulimit të gjakut, së bashku me parietin vaskular të dëmtuar dhe trombocitet, kontribuojnë si në proçesin e hemostazës ashtu dhe në formimin e trombit. Në se koaguli përfaqëson një proçes të pershtatshëm për të shmangur hemoragjinë, trombi në një farë mënyre është tapa hemostatike e krijuar në mënyrë jo të pershtatshme, mbi dëmtimet anatomike të shtratis kardiovaskular. Vargu i proçeseve të koagulimit i aktivizuar në tromboze, nis me prekursorët inaktive të gjakut, që pasi ngacmohen, aktivizojnë enzimën proteolitike, të cilat njëra pas tjetres godasin në mënyrë të zgjedhur faktorin pasues, duke e shndërruar në enzimë aktive. Vargu i aktivizimit të faktoreve të koagulimit ndjek dy rrugë: 1. intrinseke dhe 2. ekstrinseke, por në fund, të dyja këto rrugë bashkohen në formimin e fibrinës e në ndërtimin e trombit.

**Rruga intrinseke,** luan rol të rëndësishëm në hemostazën në dëmtimet e vazave të gjakut. Fillon me aktivizimin e faktorit Hageman (XII), i cili nën efektin e kininogjenit HMWK (High-Molecular-Weight Kininogen), shndërrohet në enzimën proteolitike ose në faktorin e XII të aktivizuar, që e kthen prekalkreinen në kalikreinë, e cila ushtron efekt feedback pozitiv duke aktivizuar faktorin XIa, i cili aktivizon me rrugën klasike sistemin e faktoreve të komplementit serik, që veprojnë dhe aktivizojnë faktorin Hageman dhe kësisoj vargu i zberthimeve vazhdon deri në daljen në skenë të faktorit IXa e në vazhdim të faktorit X (Stuart Factor), i cili kur aktivizohet në prani të joneve të  $Ca^{++}$ , nxit faktorin II (protrombina), që konvertohet në trombinë, e cila nxit fibrinogjenin e së fundi vjen fibrina. Krahas katalizimit të fazave finale të vargut të faktoreve të koagulimit, trombina ndikon në kufizimin e proçesit hemostatik dhe ushtron efekte mbi vazat dhe zhvillimin e inflamacionit lokal.



**Rruga ekstrinseke**, nis me aktivizimin e faktorit indor (faktorit VII), një lipoproteine qelizore, që ekspozohet në vendin e dëmtimit indor e që në vazhdim çon në zërthimin e faktoreve të tjera të koagulimit. Megjithatë të dy rrugët kanë fillime të ndryshme, ato ndërthuren mes tyre, pasi faktori VIIa ka aktivizuar faktorin IX dhe nga kjo pike e në vazhdim, mekanizmi i koagulimit ndjek rrugën komune, që përfundon me depozitimin e fibrinës. Faktori IXa ndërvepron me faktorin X, duke e konvertuar në formën aktive (Xa), që vazhdon me aktivizimin e protrombinës, e cila në prani të joneve të  $\text{Ca}^{++}$  konvertohet në trombinë, që thërret fibrinogjenin e se fundi vjen fibrina.

Rruga ekstrinseke ndeshet kryesisht gjatë disa proceseve patologjike, si në neoplazite malinje të avancuara, në shtatzaninë e ndërlikuar, në gjendje septike dhe në dëmtimet e rënda të endotelit si në vaskulitet. Pra rruga ekstrinseke nis me tromboplastinën indore, e cila pasi aktivizohet, vepron mbi faktorin VII (SPC-Acceleratore), i cili kur aktivizohet, vazhdon të kryejë rol në zërthimin e vargut të faktoreve të tjera të koagulimit. Kur shpërthejnë faktoret e koagulimit, procesi është detyruesisht lokal, i kufizuar vetëm në vendin ku ndodh dëmtimi vaskular, pasi vetëm kështu pengohet përhapja e koagulimit në gjithë shtratin vaskular. Krahësi rolit të faktoreve të koagulimit në vatrën e lënduar, ky proces rregullohet dhe nga ndërhyrja e antikoagulantëve normale, që janë:

- Antitrombina III, frenon aktivitetin e trombinës e të serinproteazave të tjera, të faktoreve IXa, Xa, XIa, XIIa. Antitrombina III aktivizohet nga lidhja mbi qelizat endoteliale të molekulave të një grupi lëndesh të ngjashme me heparinën. Mbi këtë fakt biokimik bazohet përdorimi i heparinës, për trajtimin klinik të trombozës, pra për shkrirjen e trombit.
- Proteina S dhe C, janë dy proteinë-vitamina K-dipendente, me aftësi të inaktivizojnë faktoret Va e VIIIa. Aktivizimi i proteinës C bëhet nga trombomodulina.
- Frenuesi i faktorit indor TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), një proteinë, që sekretohet jo vetëm nga qelizat endoteliale, por dhe nga tipe të tjera qelizash, të cilat kanë aftësi të lidhin faktorin Xa dhe faktorin indor VIIa, duke i inaktivizuar e kështu ndërhyjnë për të ndaluar vazhdimin e procesit të koagulimit.

### 3. 5. 2. Trombi. Patogjeneza e formimit.

Trombi është pasojë e pjesëmarrjes dhe ndërveprimit të disa mekanizmave, që aktivizohen në një kompleks rrethimesh. Patogjeneza e trombit lidhet me tre faktore kryesor, që janë përmbledhur me termin triada klasike e Virchow: 1. lëndimi i endotelit; 2. staza e formimit i shtjellave të rrjedhës së gjakut, 3. hiperkoagulimi i gjakut (mbimpiksja).

#### Lëndimi i endotelit.

Është rrethana e fillimit dhe faktori mbizotërues në formimin e trombit në kavitete të zemrës, në arteriet dhe në venat. Trombi formohet dhe kur dëmtohet vetëm sipërfaqja e membranës të qelizës endoteliale, pikërisht nga depolimerizimi i glikokaliksit membranor, i cili favorizon ngjytjen dhe depozitimin e trombocitëve mbi këtë defekt molekular. Depolimerizimi i glikokaliksit dhe i glikoproteinave intrinseke të membranës, shoqërohen me humbje të heparanosulfatit (faktor antikoagulant) dhe të  $\alpha$ -2makroglobulinës, një antiproteaze e fuqishme, që në kushte normale frenon aktivizimin e faktoreve të koagulimit. Prania e trombeve, pa lëndime të dukshme të qelizave endoteliale, verifikohet shpesh, madje me këtë mekanizëm spjegohet formimi i trombeve në venat femorale.

Zakonisht, vaza e gjakut peshon dëmtime të endotelit veshes, madje humb qeliza endoteliale, çka përben një ngjarje me rëndësi në mekanizmin e trombozës. Veshja me qeliza endoteliale e vazës së gjakut, krijon ekuilibrin e nevojshëm



kimiko-fizik për ta mbajtur gjakun në gjendje të lëngshme, ndërsa demtimi struktural dhe humbja e qelizës endoteliale, e ekspozon gjakun me indin bashkelidhes subendotelial, një strukturë me aktivitet të fuqishëm trombogenik, që çon në aderim të trombociteve mbi defektin e krijuar, ku ato pesojnë aktivizim nga kontakti. Demtimi i qelizës endoteliale, ose me sakte, kjo mikrotraumë flagrante ndodh në disa rrethana si, kur prishet rrjedha aksiale e gjakut; nga veprimi i agjentëve kimikë me origjinë ekzogjene (monoksidi i karbonit të duhanxhiu), në patologji me origjinë endogjene (hiperkolesterolemia), nga veprimi i toksinave bakteriale (sepsis), nga demtimet imunitare (flakja e transplantit, komplekset Ag-At, faktorët e komplementit serik etj.).

Në disa patologji, demtimet endoteliale janë të thella e të rënda, ndër të cilat rendisin: pllakat e ulçeruar në aterosklerozën e aortës e të arterieve, endokarditet, mediokalcinoza, demtimet e endokardit (infarkti i miokardit), lëndimi i valvulave të zemrës nga sëmundje inflamatorë e sistëmiqe, flebitet, endarteritet, demtimi i venave sipërfaqësore e të thella të gjymtyreve të poshteme, veçanërisht kur janë stazike e varrikoze, demtimi i valvulave të venave insuficiente etj. Të gjitha këto gjendje patologjike favorizojnë formimin e trombeve dhe pavarësisht nga shkaku i demtimit të endotelit, pasojat janë të njëjta. Në pari ekspozohet kolagjeni subendotelial, i cili çon në çlirimin e *tromboplastines indore*, harxhohet lokalisht sinteza e PGI<sub>2</sub> dhe nga kontakti i plazmës me këto lëndë, aktivizohet plazmogeni, shfaqet TNF, me efekt të fuqishëm trombogenik. Ky kompleks faktorësh lokalë, me pas ndiqet nga aderimi i trombociteve dhe aktivizimi i sekuençave të koagulimit. Demtimi i qelizës endoteliale rrit praninë e ADP trombocitare (faktor proagregues), aktivizon sekuençat e koagulimit e në vendin e lënduar shfaqet trombina, reduktohet sinteza e PGI<sub>2</sub> dhe ulët prania lokale e faktorit të Von Willebrand.

*Indi bashkelidhes subendotelial.* Demtimi i barrierës endoteliale, e ekspozon gjakun ndaj strukturave të indit bashkelidhes subendotelial, sidomos ndaj fibrave kolagjene, elastike e membranës bazale, të cilat nxisin ngjitjen e trombociteve. Stimuli më i fuqishëm vjen nga kolagjeni, i cili përben substratin për ngjitjen e trombociteve, që pasohen me aktivizim të faktoreve të koagulimit, duke filluar me tromboplastinen indore, që aktivizon tromboplastinen plazmatike dhe kjo bën të shpërthejë i tere vargu i mediatoreve të koagulimit. Në këtë terren të lënduar ndërhyjnë dhe fibronektina, e cila formon lidhje me fibrinën e kështu lehtësohet ankorimi i tapave hemostatike mbi defektin endotelial.

*Shtresa e qelizave të muskulatës së lëmuara.* Demtimet e thella endoteliale, deri në muskulare, shprehen me vazongushtim, që është reaksion i nevojshen për të kufizuar humbjet e gjakut e njëkohësisht nxit hemostazën dhe trombogenezën nëpërmjet aktivizimit të tromboplastines indore.

#### **Ndryshimet e fluksit normal të gjakut.**

Ndryshimet e fluksit laminar të gjakut, që krijojnë rrjedha në trajtë shtjelle në hapsirat e zemrës e në arteriet, si dhe staza venoze, janë rrethana hemodinamike favorizuese për formimin e trombit. Këto modifikime krijojnë gjendje jo normale për qarkullimin e gjakut sepse: *a.* prishin fluksin laminar duke i çuar trombocitet në kontakt direkt me qelizën endoteliale; *b.* pakesojnë faktorët e koagulimit në gjakun qarkullues dhe inaktivizimin e tyre nga melçia; *c.* ushtrojnë efekt stressi mbi qelizat endoteliale dhe qelizat e gjakut; *d.* ngadalesojnë shpejtësinë e rrjedhës së gjakut, e cila nga një anë favorizon formimin e trombeve dhe nga ana tjetër çon në dizintegrimin e trombeve. Roli i shtjellave të gjakut dhe i stazës në formimin e trombit, është vertetuar në disa gjendje patologjike, si në pllakat aterosklerotike të ulçeruara (Fig. 3. 13), në aneurizmat e aortës, aneurizmat e arterieve,



aneurizmat e zemres, gjate aritmiave te ventrikulit te majte pas infarktut (miokardi humb aftesine kontraktuese dhe favorizon stazen). Staza venoze, ndikon ne formimin e trombeve ne venat e zgjeruara e te perdredhura, ku preferojne xhepat e valvulave dhe sidomos ne venat varrikoze te gropes se gjurit, ne venat e kercirit, ne venen femorale, ne plekset periuterine etj.

#### **Hiperkoagulimi (mbimpiksja).**

Eshte gjendje e vecante e ndryshimit te aftesise mpiksese te gjakut, qe shihet ne patologjite e emertuara diatezat trombotike. Normalisht, bashkeveprimi i faktoreve koagulues me ato antikoagulues krijon nje ekuilibër ndermjet dy skajeve te gjendjes se lengeshme te gjakut, qe jane hemoragjia dhe tromboza.

Hiperkoagulabiliteti i gjakut perkufizon gjendjen, qe shpreh aftesine mpiksese te shtuar te gjakut qarkullues, ku mjafton nje sasi e vogel faktoresh per te zhvilluar koagulimin, ne krahasim me ato qe kerkohen normalisht per koagulin.

Shkaqet e hiperkoagulimit jane te shumta e mund te jene paresore (genike) e dytesore (te fituara). Nder shkaqet me te shpeshta hereditare te hiperkoagulimit jane mutacionet e genit te faktorit V dhe te protrombines. Rreth 2-15 % e popullates kaukaziane kane mutacione specifike te faktorit V (mutacioni Leiden), qe e ben rezistente ndarjen e faktorit V nga proteina C, çka favorizon koagulin te pakontrolluar. Eshte verifikuar se 60 % e subjekteve me tromboboza te venave te thella jane bartes te ketij mutacioni. Mjafton te ndryshoje vetem nje nukleotid (nga G ne A) ne rajonin 3' te genit per protrombinen (1 – 2 % te popullates) dhe ky faktor te shoqerohet me rrezik tre here me te larte per zhvillimin e trombozes ne keta subjekte, ne krahasim me persona qe nuk kane kete defekt.

Nder shkaqet e fituara te diatezes trombotike, perfshihen sindromat e trombocitopenise heparina-nxitese (rastiset ne 5 % te popullates). Shihet ne te semure qe u administrohet heparina e pafraksionuar (terapi antikoagulante), e cila nxit formimin e antitropave, qe lidhin heparinen dhe proteinat e membranave te faktorit 4 trombocitar. Keto antitropa mund te lidhen dhe me komplekse te ngjashem, te pranishem ne siperfaqen e trombociteve dhe te qelizave endoteliale, çka çon ne aktivizimin e trombociteve, demtimin e qelizes endoteliale e krijimin e nje gjendje protrombotike.

Per te shmangur kete situate keshillohet pergatitja speciale, perdorimi i heparines me peshe molekulare te vogel, qe nuk vepron me trombocitet dhe ka gjysëmjetë me te gjate. Nje tjeter situate eshte sindroma e antitropave antifosfolipidike, qe shprehet me tromboze multiple, te shoqeruara me titer te larte antitropash qarkullues, qe drejtohen kunder fosfolipideve anionik te protrombines, duke krijuar gjendje hiperkoagulimi.

Te semuret me kete sindromë ndahen ne dy nengrupe: a. sindroma me antitropa antifosfolipidike ne semundjet autoimmune te mire percaktuara (LES); b. te semure vetem me statusin e hiperkoagulimit, e ashtuquajtura sindroma paresore me antitropa antifosfolipidike.

Njihen dhe gjendje te tjera patologjike, qe shoqerohen me rritje te viskozitetit te gjakut, si p.sh nga humbja e tepert te plazmes, qe ndodh pas djegieve masive te trupit, ne traumat e renda si crash sindroma, ne dehidrimet e thella, ne gjendjet e shock-ut, nga perdorimi i antikonceptivëve oralë, ne shqitjen e parakoheshme te placentes, ne hemoragjite e medha pas traumave, ne kanceret e perhapur etj. Ne te gjitha keto patologji ndodh formim i trombeve ne vazat e vogla te trupit, duke krijuar te ashtuquajturen sindroma e koagulimit intravaskular te diseminuar (KID). Nje gjendje mbimpiksje gjakut me e vertetuar, eshte defiçiti genik i antitrombines III, (50 % nen vlerat e normes), qe shoqerohet me tromboza multiple te venave te gjymtyreve te poshteme.



### 3.5.3. Morfologjia e trombit.

Trombi është i kudogjendshëm në sistemin kardiovaskular, formohet në hapsirat e zemrës dhe në shtartin vaskular, në arterie, arteriolat, venat, venulat dhe në kapilaret. Struktura e trombit përfaqësohet me një aglomerat trombocitësh të perziera me filamente fibrine të gershetuara dhe të peshtjelluara mes tyre në një shtrat rrjete të dendur e të çrregullt, të mbushur me elemente të figuruara gjaku, të cilët bëhen pjesë të strukture, aq sa i japin ngjyrën.

Trombi dallohet sipas përberjes, formes, permasave, variacioneve në përmbajtje të elementeve të figuruara dhe nga vendi i origjinës dhe i modaliteteve evolutive. Trombet e mëdhenj, të formuar në brendësi të hapsirave të zemrës ose në aorte, kanë konfiguracion laminar, të shprehur me vije zime (striet e Zahn), që krijohen nga shtresëzimi në blloqe të depove trombocitare të perziera me rrjetën e fibrinës, që i ndanë nga elementet e figuruara të gjakut. Kjo strukturë mungon në trombet të formuar në arteriet e vogla, në venat dhe në kapilaret.

Në ndërtimin e trombit dallohen tre pjesë përberëse: koka, trupi dhe bishti. Koka është berthama e fillimit të trombit, gjithmone e ekspozuar nga goditjet e fluksit të gjakut, e cila favorizon grumbullimin e trombociteve dhe të fibrinës. Trupi përfaqëson vazhdimësinë e rritjes të kokës së trombit nën efektin e rrymës së gjakut, ku fraksionet trombocitare e shtresëzimet e fibrinës zgjaten në trajtë bishti ngjyrë të kuqe të erret. Pra, bishti është pjesë e rritjes në gjatësi të trupit të trombit dhe ky proces është quajtur “zgjatja e trombit” (Fig. 3. 14). Trupi dhe bishti i trombit, në vazhdimësinë e rritjes dhe nën efektin e shtejllave të fluksit të gjakut, pesojnë përdredhje anësore dhe fragmentime, e kësaj nderlikohen me fenomenin e tromboembolisë. Në varësi të përberjes trombet klasifikohen në:

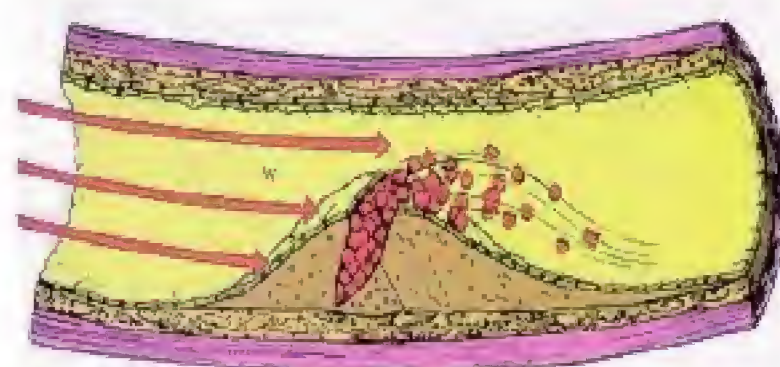


Fig. 3. 13. Skema e formimit të trombit mbi pllaken aterosklerotike të ulçeruar.

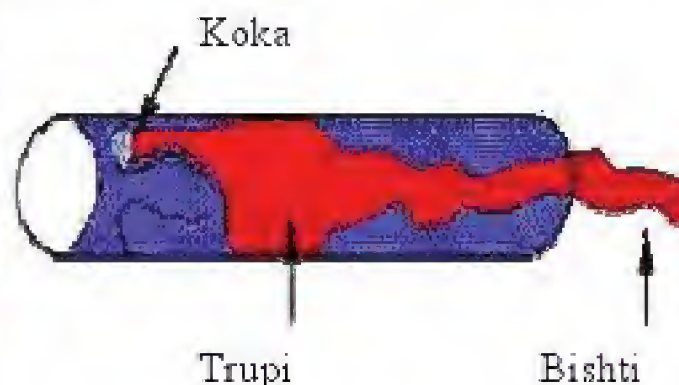


Fig. 3. 14. Paraqitja skematike e strukture së trombit arterial.

**Trombi i kuq**, formohet kryesisht në mjedise ku gjaku rrjedh me shpejtësi të madhe si në aorte, në arteriet, në hapsirat e zemrës. Ky tip trombi përbehet në pjesën më të madhe nga grumbuj trombocitësh e rrjeta të dendura fibrine, që krijojnë lakuna të mbushura me eritrocite e me pak rruaza të bardha. Përmbajtja e eritrocitëve i jep trombit ngjyrën e kuqe të thellë në violet. Trombi i kuq formohet dhe në gjakun venoz, si në venat e hemorroidëve, në venën porta, në venat mezenterike, në venat varikozë (ndikohen nga substancat sklerozante, që përdoren për trajtimin e varicëve), në venat uterine etj.

**Trombi i bardhë**, është më i rrallë e më përmasa më të vogla se trombi i kuq dhe ka strukturë të përbërë nga trombocite të disagreguar, që shndërrohen në material të imët granular eozinofil, të perzier me fije të dendura fibrine. Lakunat e fibrinës mbushen me leukocite të shumta, që i japin trombit konsistencë viskoze dhe pamje translucide, për çka emërtohet trombi i bardhë. Ky tromb ka konsistencë të butë, është i ngjitur dhe i lidhur ngushtë me parietin e vazes ku formohet.

**Trombi i perzier**, është tipi më i shpeshtë, ka formë kompakte, është i thërmueshëm, me sipërfaqe me brazda e të vijzuara nga alternimi i zonave të kuqe



me zonat e bardha, që deshmon ndertimin e perzier me elemente të trombit të kuq dhe ato të trombit të bardhe.

Ne varesi të vazave ku formohen, trombet klasifikohen:

**Trombe arteriael.** Janë trombet, që formohen në zemrën e majtë dhe në rrjetin vaskular arterial, ku shprehen me tipa të ndryshëm morfologjike:

- *Trombi mural.* Është në raporte të ngushta me kavitetet kardiale, me intimen e aortes e të arterieve të mëdha, ku ka lindur, është rritur dhe ku mbetet vazhdimisht i ngjitur me parietin. Shihet në infarkt të miokardit, në aritmite kardiale, në kardiomiopati hipertrofike e dilatative, në endokardite, ngjarje komune keto, që favorizojnë formimin e trombit në zemër, ndërsa ateroskleroza e aneurizmat e aortes vlerësohen si terrene të detyrueshme për zhvillimin e trombeve murale. Kur zhvillohet në vaza, megjithë rritjen e vazhdueshme, ky tromb, zakonisht nuk e mbyll lumenin vaskular, por kur ndodh krijon pasoja fatale.

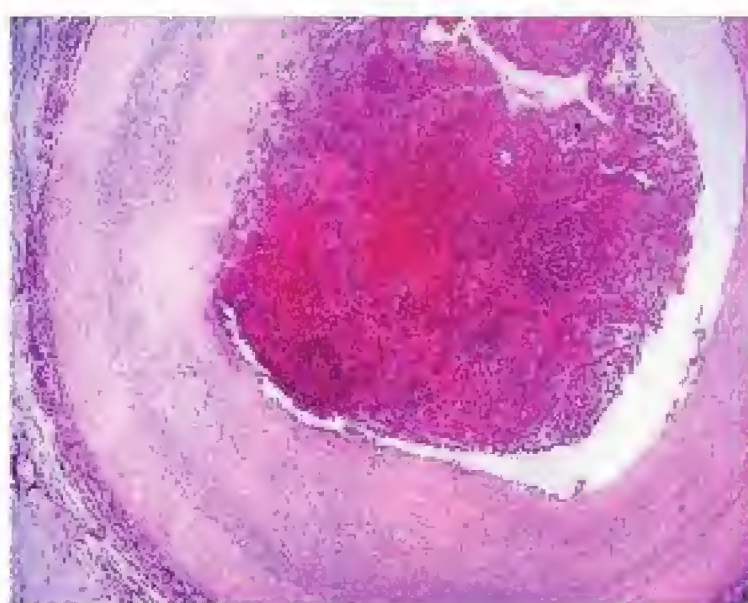


Fig. 3. 15. Trombi i ngjitur në arterien koronare dhe me ngushtim të hapsirës së vazës.



Fig. 3. 16. Tromb i fiksuar në parietin e venës, ku shihet prani e elementeve inflamatorë.

- *Trombi bllokues.* Në arteriet me kaliber të mesëm, trombi mund të rritet gradualisht aq sa e mbyll hapsirën e vazës, si ndodh shpesh në arteriet koronare (Fig. 3. 15), në arteriet cerebrale, iliake, femorale, tibiale etj. Zakonisht zhvillohet mbi një dëmtim të thellë endotelial të vazës së gjakut, si në aterosklerozë, në endarteritet, në vaskulitet nekrotizante, formohet në buzët e qepjes të protezave vaskulare, në dëmtime të endotelit të vazave arteriale etj.

- *Trombi globoz.* Në disa raste, ndodh që trombi parietal i ventrikulit të majtë, gjatë rritjes graduale, formon një masë të madhe, që mbetet brenda hapsirës ventrikulare dhe nën efektin e shtjellave të gjakut me presion të lartë, merr formën e një sfere (globi). Ky tip i rrallë trombi, që “vallezon” në hapsirën ventrikulare, behet përgjegjës për një simptomatologji klinike të ngjashme me insuficiencën “valvulare”, paqka se valvulat nuk janë dëmtuar.

- *Trombi vegjetant.* Nder trombet e formuara në brendësi të hapsirës ventrikulare të zemrës, një tip i tyre, preferon të zhvillohet mbi valvulat mitrale ose aortike të dëmtuara më parë nga endokarditi vegjetant infektiv (bakterial). Ky lloj trombi krijohet dhe depozitohet mbi strukturat vegjetante e madje imiton ato, për çka është emërtuar trombi vegjetant. Ndonëse i rrallë, trombi vegjetant zhvillohet dhe mbi endokarditin verrukoz në pacienta me lupus eritematoz sistemik.

**Trombi venoz.** Zhvillimi i trombeve në venat, për veçoritë klinike që manifeston është emërtuar *flebotromboza*. Në shumicën e rasteve bllokojnë lumenin e venës (Fig. 3. 16), janë të bardha ose të perzier, kopjojnë me precizion trajektoren e vazës së gjakut ku formohen, madje riprodhojnë dhe format e valvulës së venës. Trombet venoze shihen shpesh në venat varikoze sipërfaqesore të gjym-



tyreve te poshteme, ne venat mbihepatike, ne venën porta, ne venen mezenterika etj. Rreth 90 % e trombeve venoze e kane origjinen nga venat e thella te gjymtyreve te poshteme dhe pasi ndjekin fluksin e gjakut venoz, ngjiten nga vena femorale, ne venen iliake, ndjekin venen kava, arrijne ne zemren e djathte e perfundojne ne mushkeri. Keto trombe ndeshen dhe ne pleksin venoz periprostatik, ne venat periovariale e periuterine, duke krijuar te njejten histori klinike si trombet e venes femorale.

**Trombet hialine.** Disa procese patologjike nderlikohen me zhvillimin e trombeve ne sistemin e mikroqarkullimit. Keto trombe, paraqiten me shëmbelltyre homogjene te ngjasheme me hialinen, qe e mbyll teresisht hapsiren e vazes. Trombet hialine, ndertohen nga aglomerate trombocitesh dhe masa filamentesh fibrine te homogjenizuara dhe jane tipke ne sindromen e koagulimit intravaskular te diseminuar KID (Fig. 3. 17), nje proces patologjik i veçante, ku prania e trombeve mund te pasohet nga aktiviteti i fibrinolizes ose nga diateza hemoragjike. Pasojat e mbylljes difuze te mikroqarkullimit ne KID, manifestohen me demtime difuze ne tru, me detress respirator akut ne mushkeri, me insuficience veshkore, me insuficience te zemres dhe shock.

Gjate kesaj sindrome, harxhimi i shpejte i fibrinogjenit dhe i trombociteve prodhon “koagulopatine e konsumit” ose “sindromen e defibrinizimit”, e cila me aktivizimin e sistemit fibrinolitik, çon ne tretjen proteolitike te fibrines. Dukuria e fibrinolizes ben, qe ne ekzaminimin mikroskopik te indeve te nje subjekti te vdekur nga K.I.D, nga njehere te mos gjenden trombe dhe mungesa e tyre spieghohet me shkrirjen nga enzimat proteolitike indore.

### 3. 5. 6. Ecuria natyrale e trombit.

Ne rastet kur i semuri mbijeton nga efektet iskemike imediate te trombit dhe kur i perballon nderlikimet e voneshme, atehere ky tromb persistent, mund te pesoje modfikime te shumta si p.sh:

- *Shkrirja*, qe eshte perfundim vetem i trombeve te vegjel, ne ditet e para pasi formohen, dukuri kjo e lidhur me aktivitetin fibrinolitik te indeve, pasi fibrina e fresket eshte me e treteshme se fibrina e vjeter. Kjo ngjarje teper e deshirushme verifikohet ne trombembolite polmonare, te diagnostikuar me pare me angiografi, ndersa me pas, shihet zvogelim i permasave, madje çdukje e trombeve, pak dite pas shfaqies te kuadrit klinik te trombozes.

- *Organizimi*. Trombi, mund te organizohet dhe ne keto raste, pushtohet nga fibroblaste e makrofage me origjine nga indi bashkelidhes i intimes te paretit te vazes. Makrofaget, pasi gelltisin hemosiderinen, shnderrohen ne siderofage. Me kalimin e kohes, trombi shnderrohet ne nje formacion ku mbizoterojne strukturat proliferative fibrokonjuktivale te shoqeruara me vaza kapilare te neoformuara ne brendesi te tij, nga proliferimi i qelizave endoteliale (Fig. 3. 18). Indi fibrokonjuktival, shnderrohet ne sklerohialin, çka çon ne tkurrjen e trombit, sidomos te pjeses, qe fiksohet e ne kete menyre ben qe te rivendoset qarkullimi i gjakut ne vaze. Ne raste kur organizohet trombi ne ventrikulin e majte te zemres, strukturat fibrokonjuktivale, qe e mbushin, mund te pesojne degjenerim miksomatoz, ne disa raste eshte aq i shprehur, sa imiton miksomen, nje tumor benign jo i rralle i ventrikulit te majte te zemres.

- *Zbutja qendrore aseptike*. Ne trombet me dimensione te mëdha, pjesa qendrore eshte e izoluar nga efekti i fluksit te gjakut, i cili vetem e fshik ne siperfaqe. Ne keto kushte, pjesa e brendeshme e trombit i nenshtrohet efektit te enzimeve lizozomiale te leukociteve perberes ne strukturen e trombit, qe tresin fibrinen dhe e zbusin pjesen qendrore. Kjo dukuri ndeshet ne trombet e zemres, te venes porta



dhe ne trombet e qeses aneurizmatike te aortes. Tretja e strukturave ne thellesi, influencon, qe trombi te behet me i thyeshem, madje ne brendesi permbane nje hapsire te mbushur me leng aseptik me ngjyre te verdhe ne kafe.

- *Rikanalizimi*. Gjate proceseve te organizimit te trombit, faktori i rritjes te trombociteve dhe faktori i nxitjes te monociteve makrofagë, e ndezin proliferimin e fibroblasteve, qe zhvillojne procesin e organizimit te trombit. Te nxitur dhe nga VEGF (Faktori i rritjes te endotelit vaskular), ne shtratin e trombit, proliferojne qelizat endoteliale, qe formojne nje numer te konsiderushem kapilaresh primitive, qe gradualisht krijojne anastomoza ndermjet tyre, madje arrijne deri ne krijimin e kanaleve vaskulare, qe pershkojne tej e ane masen e trombit (Fig 3. 19). Ne kete menyre trombi rikanilizohet, çka lejon kalimin e fluksit te gjakut ne vazat, duke realizuar rifurnizimin me gjak te indit qe vuante nga iskemia.



Fig. 3. 17. Trombe ne kapilaret glomerular.

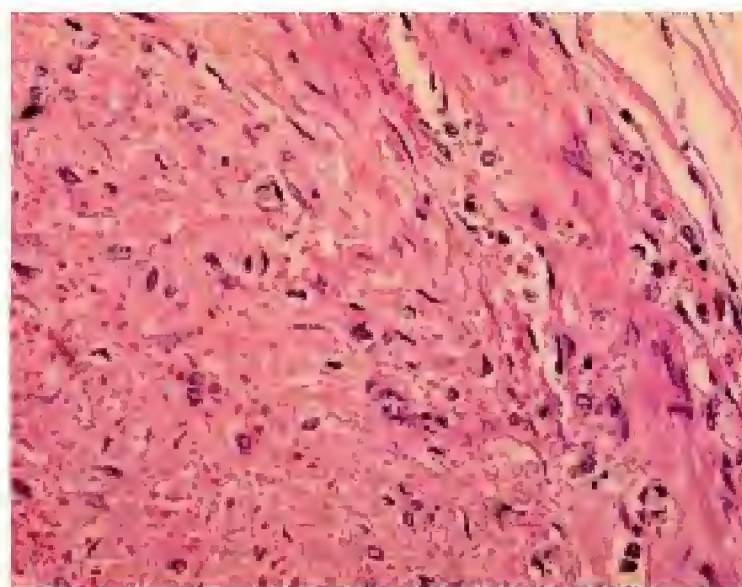


Fig. 3. 18. Organizimi fibroblastik i trombit

- *Riendotelizimi*. Mund te ndodhi, qe qelizat endoteliale te paretit vaskular te proliferojne e te ndjekin siperfaqen e jashteme te trombit. qe ekspozohet ne hapsiren e vazes, ose ne hapsirat e zemres, duke e veshur me nje shtrese qelizash endoteliale, çka ben qe trombi te izolohehet e te mbrohet nga fluksi i gjakut.

- *Zbutja purulente*. Eshte nderlikim dytesor, qe ndodh ne gjendjet septike e ne septikopiemi, ku bakteriet qe kane zbarkuar ne brendesi te trombit, krijojne inflamacion supurativ, qe tret dhe zbut zona te gjera te strukture. Ne rast se nga trombi i infektuar shkeputen fragmente dhe ato migrojne nepermjet gjakut, duke u shperndare ne organe te ndryshme, atehere krahas embolise ne indet ku inplan-tohen, krijohehen edhe vatra te reja purulente.

- *Imprenjimi dhe kalcifikimi*. Eshte nje proces i verifikuar ne trombet e organi-zuar, te cilet me kalimin e kohes mund te imprenjohen me kriprat e kalciumit, çka perfundon me kalcifikimin e nje pjese te konsiderushme te tij. Ky nderlikim mund te ndodhi ne trombet e venave varrikoze, ne venat hemorroidale etj. Ne kompleksitetin e tij ky dentim eshte emertuar dhe fleboliti (guri i venes).

### 3. 5. 4. Korelacione anatomo klinike te trombit e te trombozes.

Rendesia klinike e trombit vleresohet nga permasat e tij ne raport me hapsiren vaskulare, nga tipi morfologjik, nga ndryshimet qe peson ne ecurine natyrale, nga qendrushmeria dhe paqendrushmeria strukturale. Krahas problemeve si pro-çes patologjik ne vetvete, klinika e trombit diktohet dhe nga nderlikimet qe zhvi-llohen, te prezantuara me disa gjendje te padeshirueshme qe jane: a. bllokimi i hapsires se vazes se gjakut, me pasoje iskemine e organit; b. krijimi i embolave trombotike (trombembolia). Nderlikimet madhore dhe me dramatike te trombit jane: infarkti i miokardit, infarkti i mushkerive dhe infarkti i trurit.



Trombet arteriale janë me të shpeshtë dhe përgjithësisht të fiksuara me murin e vazës, përkundrazi aty ku lindin. Në fiksimin e trombit ndikojnë dhe dukuritë e organizimit. Shpesh trombet formohen mbi pllakat arteriosklerotike të ulçeruara të aortës e së bashku bëhen përgjegjëse për krijimin e shtjellave të kundërrymave të gjakut, që ndikojnë në rritjen e shpejtë të përmasave të trombeve. Trombi preferon dhe hapsirat e zemrës, i zhvilluar në terren të infarkt të miokardit, në aritmitë e zemrës, në endokardite, kardiomiopati, madje dhe në brendësi të aneurizmave aortale e arteriale.



Fig. 3. 19. Rikanalizimi i trombit.

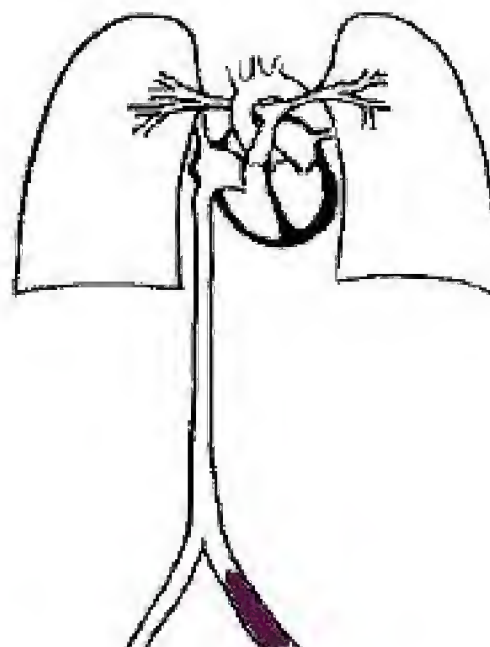


Fig. 3. 20. Trombembolia

Diagnoza e trombozes arteriale është e qartë në rastet me infarkt të zemrës ose të trurit, që zhvillohen si nderlikime të ateriosklerozës së aortës, të arterieve koronare dhe intracerebrale. Me aplikimin e teknikave diagnostike joinvazive (Ecografia), është mundësuar të diagnostikohet jo vetëm prania e infarkt, por dhe të individualizohet trombi vaskular përgjegjës. Prania e trombeve në aurikulë dhe në atriumin e zemrës së majtë, shpesh janë aksident të valvulopative siç domos i stenoze mitrale reumatike. Këto trombe mund të jenë masive, pedunkulare, ose të shtrira e të ngjitur me parietin dhe pas modifikimeve që pesojnë, marrin pamje pseudotumorale të ngjashme me miksomen. Formimi i trombit vegjetant mbi demtimet e endokardit, i përkeqëson shenjat klinike të pacientit. Shpesh krijon trombemboli, që janë rezultat i efektit të fluksit të shpejtë e i shtjellave të gjakut, që shkepusin embolat trombotike dhe i transportojnë me rrjedhën.

Trombet e venave janë të shpeshtë dhe janë me pasoja kur krijojnë fragmente, ose kur shkeputen tërësisht nga parietin ku janë formuar e pasi ndjekin rrjedhën e gjakut venoz, perfundojnë në mushkëri, ku shkaktojnë infarkte. Trombet, ose fragmentet e tyre të nisur nga venat e thella të gjymtyrëve të poshtme (venat poplitea, nga vena femorale, vena iliake, ose nga venat periuterine, periprostetike etj), janë shkak me të shpeshtë i trombembolisë së mushkërive (Fig. 3. 20).

Studime të ndryshme kanë vërtetuar se trombet në venat e thella identifikohen në 60 % të autopsive në pacienta, që i janë nënshtruar ndërhyrjeve kirurgjikale dhe në 54 % në pacienta pa ndërhyrje kirurgjikale, në të cilët trombet nuk ishin diagnostikuar me parë klinikisht. Rezulton se 50 % e pacientëve të moshuar, me ndërhyrjeve kirurgjikale, për të korrigjuar frakturat e bëcinit dhe 15 % e grave me histerektomi për neoplazi malinje, zhvillojnë trombe në venat e thella.

Shpesh ndodh që prania e trombit të mbetet e pa verifikuar klinikisht dhe diagnoza dyshohet vetëm kur mjeku ndodhet para një infarkti pulmonar, ose në rastet kur pacienti vdes nga trombembolia pulmonare masive.

Trombet bllokues të venave të mëdha në gjymtyrët e poshtme, mund të krijojnë shenja lokale, si edema e pjesës distale, cianoza të lekures etj. E njëjta gjen-



dje ndodh ne subjekte me varrçe dhe me tromboza te venave siperfaqesore te kembave, qe shprehin edeme lokale dhe lendushmeri te larte te lekures, madje pas traumave zhvillojne *ulçera varrikoze indolente*. Venat e trombotizuara jane te dhimbeshme gjate ecjes dhe ne prekje, pasi shpesh paretet e tyre jane te inflammuara e ky fakt i ka nxitur klinikistet ta emertojne me termin *tromboflebiti*. Studimet kane vertetuar se, prania e trombeve venoze jo gjithmon shoqerohet me inflamacionin e venes dhe ne keto raste dhimbja mbetet me natyre te paqarte.

Nje tip i veçante trombi venoz ndeshet ne neoplazite malinje te stomakut e te pankreasit, gjate te cilave tromboza mund te diagnostikohet si manifestimi i pare klinik i semundjes. Mekanizmi patogenetik i trombozes ne neoplazite, lidhet me rolin e TNF dhe çlirimin e produkteve te degradimit te indit tumoral, qe lendojne endotelin vaskular dhe lehtësojne ngjitjen e trombociteve e formimin e trombit. Kjo rrethane favorizohet nga qendrimi ne shtrat per kohe te gjate dhe kufizimi i levizjeve nga keta te semure ne gjendje te rende.

Diagnoza klinike e trombozes, zakonisht kompletohet me teknika jo invazive, por shpesh aplikohet dhe venografia me kontrast, ose injektimi ne vene i fibrinogenit te markuar, qe ndihmon ne precizimin e topografise te trombeve. Perpiekiet per parandalimin e trombozes bazohen ne nderhyrjet per te bllokuar hallkat kryesore etipopatogenetike te formimit te trombit. Ky parim i ka nxitur klinikistet, te parandalojne ngjitjen dhe agregimin e trombociteve ne endotelin vaskular. Per kete qellim perdoren disa medikamente, si p.sh indometacina, e cila vepron si aspirina, pra frenon cikloksigenazen, qe nderhyne ne proceset e endoperoxidimit dhe bllokojne agregimin e trombociteve, duke vepruar ne sintezen e tromboksan A2. Rezultatet jane me premtuese kur kombinohet aspirina me dipiridamol, pasi së bashku frenojne cikloksigenazen, me te cilen qeliza endoteliale prodhon prostaciklinat. Perdorimi i antikoagulantëve (heparina etj) per shkrirjen e trombit, cilesohet relativisht i rrezikshem pasi nxisin hemoragjine. Mendohet se kur trombi eshte formuar, heparina bllokoi vetem rritjen e me tejshme te tij, por nuk arrine ta shkrije plotesisht trombin.

Problemi i eliminimit te trombit eshte i domozdosshem ne te semuret me infarkt miokardi. Rezultatet e arritura me fibrinolitiket (streptokinaza, urokinaza), te injektuara ne brendesi te arterieve koronare te trombotizuara (ne oret e para pasi i semuri peson infarktin), kane dhene rezultate inkurajuese ne shkrirjen e trombit, duke çuar ne korigjimin dhe rivendosjen e qarkullimit te gjakut koronar. Vitet e fundit, po aplikohet me suksese nderhyrja kirurgjikale per heqien e trombit ne nivelin e bifurkimit te arteries pulmonare, ne arteriet karotide, ne arteriet mezenterike ne venat femorale, duke shpetuar jeten e shume te semureve.

### 3.6. EMBOLIA

**Embola**, eshte nje formacion i pazakonte per gjakun, e cila pasi hyne ne brendesi te shtratit vaskular, bashkeudheton, deri sa arrine te bllokoj nje segment terminal te vazes (greq: *embolon* - piston). Embola mund te jete nje mase solide, nje substance e lenget ose gazoze, mund te ketë perberje organike ose inorganike. Shumica e embolave jane me origjine endogene, pra lindin ne vete organizmin e njeriut, si trombet ose fragmente te trombeve, te cilet perfaqesojne 99 % te gjitha embolave; mund te jene substanca lipidike te derdhura nga pllakat ateromatoze te ulçeruara; aglomerate qelizash neoplazike te shkeputura nga indet (qelizat vagabonde); formacione dhjami; fragmente kocke e pjesë te palces se kockave; masa langu amniotik; bulat e azotit dhe te gazrave te tjere.



Embolat me origjinë ekzogjene janë të rralla, ku ndër me tipiket rendisim kolonite bakteriale, myknat, parazitet, permbajtja e cistes së ekinokokut, si dhe lende të tjera, që hyjnë në mënyrë aksidentale në vazat e gjakut; mund të jete një masë e madhe ajri që hyjnë në brendësi të një vene të demtuar, ose gjatë aborteve të provokuara; mund të jene fragmente plastike me origjinë nga kateteret e perdorura në perfuzionet endovenoze ose endoarteriale gjatë ekzaminimeve diagnostike, ose mund të jene copa pambuku e lende të tjera të huaja, që hyjnë në enet e gjakut të personave, që injektojnë droge me shirnga të pasterilizuara.

**Embolia** është procesi kompleks i pranisë në gjakun qarkullues i embolës dhe transportimi i saj me fluksin e gjakut në një zonë larg nga vendi i origjinës, që perfundon me bllokimin e vazës në pikën me të ngushtë, ku nuk mund të kalojë me tej (greq: *embolein* – me pushuar mbi...). Procesi i embolise emërtohet sipas natyrës së embolës, kështu që kemi tromboembolia, embolia yndyrore, embolia gazoze, embolia amiotike etj. Pavarësisht nga natyra dhe origjina, embolat mund të ndalojnë dhe të bllokojnë segmente të ndryshme të sistemit kardiovaskular, si në qarkullimin e vogël dhe në qarkullimin e madh të gjakut, ku provokojnë pasojat të ndryshme kliniko-morfologjike.

Përgjithësisht, embola ndjek rrjedhën normale të fluksit të gjakut dhe procesi respektiv emërtohet *embolia ortograde*. Një tromb ose fragment i tij, me origjinë nga variceti e vena poplitea shëgton nga vena femorale në venën kava, arrihet në atriumin e ventrikulin e djathtë, vazhdon në arterien pulmonare e perfundon në degezimet terminale të saj dhe shkakton infarkte. I njëjti mekanizëm ndodh dhe në qarkullimin e madh, ku një tromb me origjinë nga vegjetacionet e valvulës mitrale, nëpërmjet aortës arrihet degezimet terminale të arterieve të veshkave, të mëlçisë, të shpenetkës etj., ku nderlikohet me infarkte në këto organe.

Mund të ndodhi, që embola të devijojë kursin normal të rrjedhës së gjakut, ose të nderrojë drejtimin, si ndodh në fistulat arteriovenoze, ku kalon nga shtrati venoz në atë arterial. Shembulli klasik i këtij fenomeni është shëgtimi i embolit nga zemra e djathtë, nëpërmjet difektit interventrikular, në zemrën e majtë, një fenomen i rrallë, që është emërtuar *embolia paradoksale*. Ende më e rrallë është e quajtura *embolia retrograde*, që ndodh në kushte të veçanta të stazës venoze të thellë, kur rritet në mënyrë brutale presioni intratorakal, çka çon në thellimin e stazës në venën kava inferiore e trombet levizin mbrapsht kundër rrymës e të tërhequr nga forca e gravitetit bien poshtë, aq sa arrijnë të bllokojnë venën renale. Procesi i embolise klasifikohet dhe sipas organit ku zhvillohet.

### 3. 6. 1. Embolia pulmonare.

Perkufizohet bllokimi nga embola i arteries pulmonare. Kjo patologji shpesh shkaktohet nga shkeputja e një trombi, apo i një fragmenti të tij, i cili ndalon në bifurkimin ose në një nga degët kryesore të arteries pulmonare, për çka dhe procesi emërtohet *tromboembolia pulmonare*. Përgjithësisht, kjo dukuri është dytesore, si nderlikim i procesit të trombozës në vazat e organeve të tjera, ndërsa trombi paresor në vete arterien pulmonare është ngjarje e rrallë e mund të ndodhi në subjekte me hipertension dhe ateroskleroze të arteries pulmonare. Burimi i embolave trombotike në 95 % të rasteve janë trombet në venat e thella të gjymtyrëve të poshtme (vena poplitea, venat femorale, venat iliake etj), por nuk përjashtohet dhe origjina nga venat periuterine, periovariale, periprostetike, ose nga tromboza parietale e ventrikulit të djathtë. Embolia pulmonare rastiset 20 raste për 100 000 të semurë të shtruar në spital, madje është shkaku i trete të vdekjeve të papritura dhe përbejnë 10 - 15 % të vdekjeve në subjekte të shtruar në spital.



**Morfologjia:** Embolia pulmonare zhvillohet si nderlikim i disa semundjeve kardiovaskulare, i neoplazive malinje dhe i disa semundjeve gjaku, qe ne ecurine e tyre natyrale bashkeshoqerohen me formim trombesh dhe me fenomenin e tromboembolise. Pasojat morfologjike te tromboembolise pulmonare varen nga dimensionet e vazes se bllokuar, nga numuri i trombeve, nga vellimi e karakteristikat ndertimore te trombit dhe nga gjendja e pergjitheshme e sistemit kardiovaskular. Trombi i shkeputur nga periferia e sistemit venoz, eshte trombembol, i cili shtegeton deri ne zemren e djathte. Kur embola trombotike eshte e vogel, shtyhet nga fluksi i gjakut, kalon valvulat e zemres, hyne ne qarkullimin e arteries pulmonare, ku mbetet i bllokuar e shkakton disa gjendje patologjike.

- *Tromboembola* me permasa te medha, e bllokoi lumenin e arteries kryesore pulmonare, pasi mbetet ne kurthin e bifurkimit (tromb i shaluar), ndersa kur ka permasa mezatare, kalon ne nje nga degezimet e medha te arteries pulmonare, ku e mbyll menjehere kalushmerine e gjakut. Ne te dy rastet ndodh vdekje e menjehershme e te semurit.

- *Kur trombembola* e bllokoi kalushmerine e gjysmes se vellimit te fluksit te gjakut ne arterien pulmonar, verifikohet nje zgjerim akut i zemres se djathte, me pasoja kardioqarkulluese, qe eshte emertuar *cor pulmonare acute*. Ne rastet e vdekjes te menjehershme nga trombembolia e arteries pulmonare, ne parenkimen e mushkerive shihen vatra me hemoragji minimale intralveolare.

- *Embolat trombotike* me permasa te vogla, arrijne deri ne degezimet periferike te arteries pulmonare, ku mbyllja e lumenit shkakton *hemoragji ose infarkte* te mushkerive. Ekzistojne mundesi te pakta, qe embolat me dimensione te vogla te provokojne vdekje te menjehershme te semurit.

Pasojat ne mushkeri te tromboembolise, varen nga gjendja e sistemit kardioqarkullues. Ne te semure me funksion kardiovaskular te pa lenduar, bllokimi i vazave periferike te arteries pulmonare shkakton vetem *hemoragji alveolare* dhe me ruajtje te arkitektures te indit mushkeror. Ne keto rrethana nuk ndodh infarkti i mushkerise, sepse bllokimi i gjakut ne degezimet e arteries pulmonare, kompensohet shpejt nga fluksi kolateral i anastomozave te arterieve bronkiale, qe e vadisin dhe e mbajne jetesore parenkimen e mushkerise (septet interalveolare). Ne keto raste, ndodh hemoragjia alveolare nga rritja e permeabilitetit te kapilareve pas iskemise tranzitore te provokuar nga bllokimi i lumenit te degezimeve te arteries pulmonare, nga spazma reflektore e segmentit vaskular nen vendin e bllokuar nga emboli dhe nga zgjerimi i pjese proksimale. Kur gjaku i arteries bronkiale arrine ne kete terren vaskular te lenduar nga iskenia, perfundon me daljen e eritrociteve, qe permbysin hapsirat alveolare.

Ne te semure me funksion kardiovaskular te lenduar, embolat trombotike shkaktojne *infarkt pulmonar*, sepse zemra e majte eshte e pafuqishme te realizoje rivaditjen e parenkimes pulmonare me anastomozat e arteries bronkiale. Ne keto raste, iskenia e indit pulmonar peson nekroza te septeve interalveolare, qe shkaktohen ose mbeten si silueta te çrregullta joqelizore ne brendesi te demtimeve te pasuara me inondimin eritocitar. Kjo rrethane spjegon shpeshtesine e larte te infarktut te mushkerive ne subjekte, qe vuajne nga insuficienca kardiovaskulare.

*Mikroskopikisht*, infarkti i mushkerive shprehet me nekroze koagulative te pareteve alveolare, te indit intersticial, te bronkiolave e te vazave te gjakut te pranishme ne keto struktura, si dhe me prani te hemoragjise alveolare. Ne 25 % te rasteve infarkti i mushkerise preferon lobet e poshteme, ne 50 % te rasteve jane te shumtë. Infarktut variojne dhe ne dimensione, nga te vegjel, qe pothuaj nuk shihen, deri ne masive, qe zënë pjese te medha te lobit te mushkerise.



**Korelacioni klinikomorfologjik.** Rreth 60 – 80 % e rasteve me emboli pulmonare, janë me klinike të heshtur, pasi embolat janë me permasa të vogla dhe me kalimin e kohës disa prej tyre shpesh (fibrinoliza indore), ose organizohen dhe inkorporohen nga vazat e gjakut, duke formuar ura fibroze. Në rastet me embola të mëdha që mbyllin mbi 60 % të hapsirës të arteries pulmonare, i sëmurit mund të peshojë vdekje të menjëhershme. Kur embola trombotike bllokohen arteriet me kalibër të mesëm, në mushkëri krijohet hemoragjia, ndërsa kur nuk ruhet qarkullimi kolateral me arteriet bronkiale, atëherë zhvillohet infarkti i mushkërive.

Pra, diapazoni i dëmtimeve në mushkëri nga tromboembolia është tepër i gjërë dhe shtrihen nga vdekja e papritur, në infarkt pulmonar, në hemoragji masive alveolare, deri në hemoragji alveolare kalimtare, madje në dëmtime të thjeshta e vetëm me një disfunksion respirator. Prania dhe qendrueshmëria e bllokut vaskular nga tromboembolat, ndikon në prognozen e të sëmurit. Tromboembolia pulmonare mund shprehi dy pasoja klinike kryesore:

- *Zhvillimi i trysnisë respiratore* të segmentit pulmonar në perkatesi të vazës së bllokuar, e cila arrinë të ventilohej, por nuk vaditet nga gjaku. Kur fluksi i gjakut në arterien pulmonare paksohet mbi 50 %, verifikohet insuficiencia akute e ventrikulit të djathtë (cor pulmonare acute) dhe vdekje e menjëhershme e të sëmurit. Embolat e mëdha trombotike të vendosura shalurthi mbi bifurkimin e arteries pulmonare, ose në degezimet kryesore të saj, çojnë në vdekje të menjëhershme pa arritur të shkaktojnë hemoragji apo infarkt të mushkërive. Si rastet me hemoragji dhe rastet me infarkte të mushkërive, klinikisht manifestohen me dhimbje gjoksi, dispnea, kollë dhe hemoptizi.

- *Ndryshime hemodinamike dytesore*, janë rezultat i rritjes së rezistencës të fluksit të gjakut në vazat e mushkërive, si pasoje e bllokimit të rrjedhës së gjakut nga emboli trombotik. Në të sëmurë me funksion kardiovaskular të kompensuar, ndryshimet hemodinamike krijojnë hemoragji alveolare, ndërsa në rastet me insuficiencë kardiovaskulare të dekompensuar, zhvillon infarkt pulmonar.

Në pacienta me sistem kardiovaskular normal, prania e embolave trombotike të vogla dhe kur janë të shumta, shoqërohet me aktivitet të shtuar fibrinolitik të indit pulmonar, deri në shkrirje të trombit e rivendosjen e funksionit respirator.

### 3. 6. 2. Embolia sistemike.

I referohet pranisë dhe transportit të embolave nepermjet qarkullimit të madh të gjakut. Piknisja është kryesisht zemra. Trombet nisen nga ventrikuli i majtë (infarkti i miokardit, miokardiopatie), nga atriumi i majtë (stenoza mitrale, fibrilacioni atrial), nga valvolat mitrale dhe aortale të dëmtuara nga endokarditet bakteriale e jobakteriale, por jo rrallë herë marrin zanafillën nga pllakat aterosklerotike të ulçeruara të aortës, ndërsa një pakicë e vogël rastesh ka mbetur me origjinë ende të panjohur.

Embolat trombotike në qarkullimin e gjakut arterial, shkaktojnë infarkte në organet ku perfundojnë shitegtimin, nga të cilat 70 % në gjymtyret e poshteme, 10 % në tru, 10 % në organet e barkut (arteriet mezenterike, të veshkave, të shpenetkës, të melçisë), ndërsa 10 % ndodhin në gjymtyret e sipërme. Pasojat e embolise sistemike varen nga niveli ku bllokohet arteria dhe nga organi i prekur, që përcakton edhe sinjifikatin klinik të dëmtimit. Bllokimi i arteries femorale është shkatërrimtar për gjymtyret e poshteme, por megjithë dramacitetin klinik që shpreh, nuk është i rrezikshëm për jetën e të sëmurit, ndërsa, kur një embola edhe e vogël, e bllokohen arterien cerebrale media, atëherë çon në vdekjen e të sëmurit brenda disa ditëve. Në se embola mbetet brenda vazave të qarkut të Willis, nuk ndodhin dëmtime iskemike në brendësi të trurit, pasi fluksi i bllokuar kom-



pensohet me qarkullimin kolateral me anastomozat e vete qarkut. Ne disa raste, embola mund te behet percaktuese per zhvillimin e nderlikimeve ne organe, si ndodh kur embola e merr origjine nga endokarditet bakteriale. Ne keto rrethana embola me bakterie, kur implantohet ne organe te tjera, shkakton infarkte septike, qe shnderrohen ne abscese.

### 3. 6. 3. Embolia dhjamore.

Perkufizon hyrjen dhe shtegetinimin me gjakun qarkullues te nje numeri te konsiderushem masash dhjamore, me pasoja bllokimin e mikroqarkullimit te organit te goditur. Organet me te prekura nga embolat dhjamore dhe me pasoja te renda per shendetin e jeten e te semurit jane mushkerite, truri dhe veshkat.

Embola dhjamore formohet nga grupe qelizash me origjine nga indi dhjamor, nga fragmente qelizash dhjamore te shkeputura nga palca hemopoetike e kockave, nga lipide te lira ekstraqelizore, nga bula materialesh lipidike te derdhura nga pllakat ateriosklerotike etj. Embolia me qeliza dhjamore rastiet ne 90 % te subjekteve te vdekur nga trauma dhe me fraktura multiple, te cilet i jane nenshtuar me parë nderhyrjeve kirurgjikale, me perpunim te indit dhjamor dhe te frakturave te kockave te medha.

Embolia dhjamore shprehet me shenja klinike vetem ne 2 % te pacientave me nje frakture dhe ne 5-10 % te rasteve me fraktura multiple te kockave te gjata, ndersa vdekshmeria nga ky nderlikim eshte e larte, perfshine 15 % te rasteve me fraktura te renda, sidomos ne te moshuarit me thyerje te qafes se femurit.

Embolia dhjamore mund te verifikohet dhe ne patologji jo traumatike si ne alkolistet kronikë, ne te semuret me diabet sheqeri, me steatoze te melçise, me pankreatit kronik, me shock anafilaktik, rrethana keto, qe kane orientuar rishikim e rivleresim te patogenezes te sindromes se embolise dhjamore.

**Patogeneza**, e kesaj syndrome eshte komplekse e lidhet me ato gjendje patologjike, qe ne ecurine e tyre natyrale nderlikohen me hyrjen dhe qarkullimin e dhjamerave ne vazat e gjakut. Eksperienca kirurgjikale ka provuar se embolia dhjamore manifestohet ne dy variante: *a. embolia dhjamore latente*, qe nuk provokon çrregullime funksionale e organike ne qarkullimin e gjakut; *b. sindroma e embolisë lipidike*, e cila krijon demtime indore te shperndara dhe shprehet me shenja klinike alarmante. Aktualisht, ekzistojne teori te shumta, qe perpiqen te spjegojne mekanizmat, qe nderhyjne ne zhvillimin e embolise dhjamore, ku nder më kryesoret mund te rendisim:

- *Teoria mekanike*, tenton ta interpretojë emboline me traumat e indit dhjamor ne frakturat e kockave te gjata. Ne keto raste, trauma shkakton çarje te vazave te vogla te gjakut dhe copetim te indit dhjamor, keshtu qe grupe qelizash dhjamore te shkeputura, hyjne ne vazat e lenduara, ku bashkeudhetojne me gjakun. Embola dhjamore me permasa 20  $\mu$ , bllokohet ne rrjetin kapilar te mushkerive, duke provokuar veshtiresi ne respiracion, ndersa embolat me permasa te vogla e kapercejne mikroqarkullimin pulmonar, hyjne e shperndahen me sistemin e qarkullimit arterial dhe kur arrijne ne organe te ndryshme, aglomeroohen e shkaktojne demtime iskemike, sidomos ne tru.

- *Teoria e paqendrueshmerise te emulsionit dhe ndikimi i stress-it*. Kjo teori propozon idene, se traumat e renda ose stress-i, shkaktojne variacione te gjendjes fiziko kimike te gjakut, çka nxit fuzionimin e kilomikroneve, qe perfundojne me formimin e bulave dhjamore. Dihet se gjate stress-it çlirohen katekolaminat, qe nga ana e tyre nxisin mobilizimin e lipideve nga indi dhjamor, çka shprehet klinikisht me gjendje hiperlipidemie. Sa me shume rritet niveli i yndyrnave neutrale dhe i acideve yndyrore te lira ne gjak, aq me te medha behen kilomikronet, qe



pasi aglomerohen, formojne embola dhjamore. Shtimi ne gjak i acideve yndyrore te pangopura dhe te atyre te ngopura me vargje te gjata, si dhe prania e lisofosfatideve, demtojne qelizat endoteliale dhe shkaktojne hemolize te eritrociteve. Kjo gjendje patologjike verifikohet morfologjikisht ne organet e goditura nga embolia, ku shihet prani eksudati serohemoragjik ne hapsirat natyrale, sufuzione hemoragjike nen serozat e mukozat dhe demielinizim i materies trunore. Keto demtime, shprehen me rritje te lipazes serike dhe me hiperkolesterolemi.

- *Teoria kimike*, konsiderohet me komode per te spieguar emboline dhjamore ne subjekte pa trauma. Sipas kesaj teorie, pergjegjes te embolise jane acidet yndyrore te lira ne plazem, te cilet shkaktojne demtime toksike te qelizave endoteliale dhe bllokim te mikroqarkullimit. Normalisht, acidet yndyrore jane ne formen e lipoproteinave, por ne vazhdim te stress-it ndodh shtim i acideve yndyrore, aq sa nuk mund te lidhen me albuminen transportuese. Keto acide yndyrore te palidhura me lipoproteinat dhe ato qe çlirohen nga lipaza indore, e kalojne barrieren kapilare, hyjne ne qarkullimin e gjakut, ku formojne aglomerate lipidike, te cilet me pas precipitojne ne organe te tjera ne formen e embolave dhjamore.

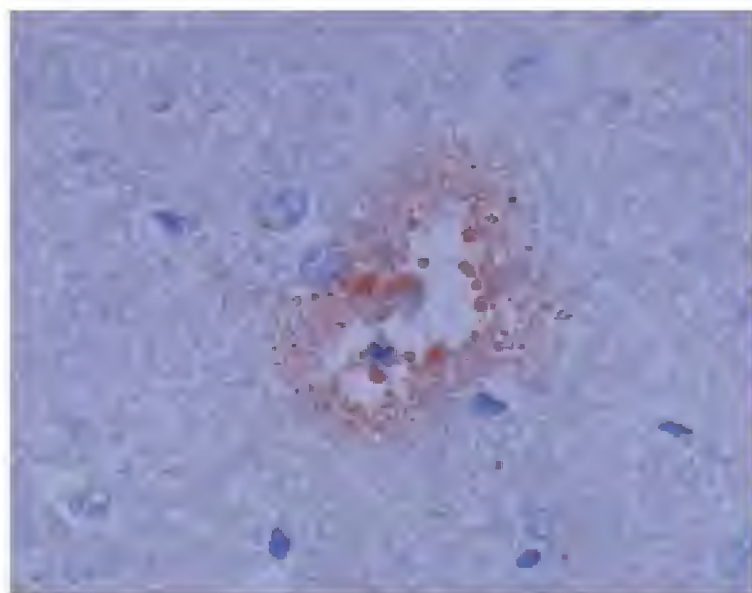


Fig. 3. 21. Embola dhjamore ne materien trunore (Ngjyrimi me Scharlat).

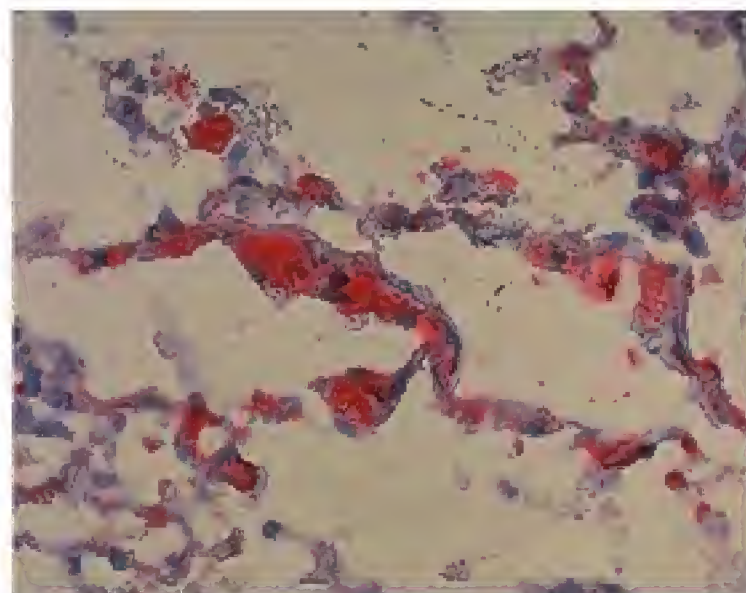


Fig. 3. 22. Embola dhjamore ne kapilaret e septit alveolar ne mushkeri (Scharlat).

- *Teoria e koagulopatisë*. Ne fakt, kjo teori eshte nje sinteze e hipotezes mekanike dhe e teoris se paqendrueshmerise se emulsionit. Sipas kesaj teorie, koagulimi intravaskular i diseminuar shërben si mediator per bllokimin e embolave dhjamore dhe vete embola ndikon ne rritjen e proceseve te koagulimit te gjakut. Ne kete plan, patogjeneza e sindromes se embolise dhjamore konsiderohet nje forme e diferencuar e koagulimit intravaskular te diseminuar.

**Morfologjia.** Sindroma e embolise dhjamore, shprehet me demtime ne disa organe, por me rendesi klinike jane ato te zhvilluara ne pulmone, e shprehur me insuficiences respiratore progresive, ne tru (krijon çrregullime mendore) dhe ne veshka (me insuficiencë renale)

*Makroskopikisht*, demtimet organore nuk jane sinjifikative. Ne autopsi shihen sufuzione hemoragjike difuze subseroze e submukoze; ne mushkeri eksudat serohemoragjik ne hapsiren pleurale, atelektazë pulmonare, edemë dhe prani e shume sufuzioneve hemoragjike ne materien trunore.

*Mikroskopikisht*, shembelltyra tregon prani te embolave dhjamore ne vazat e trurit (Fig. 3. 21), te mushkerive (Fig. 3. 22) dhe te veshkes, te cilat identifikohen me teknikat histokimike Scharlat, Sudan III, Acid Osmik etj, me ndihmen e te cilave evidencohet prania e konglomeratit dhjamor ne vazat e vogla.

Ne mushkeri, embolia dhjamore nderlikohet me atelektaze dhe me mbytjen e alveolave me nje leng te pasur me proteina, qe shpesh shoqerohet me membrana



hialine, të njëjta me ato që zhvillohen në sindromen e detressit respirator të adultit dhe në sëmundjen e membranave hialine të neonatit. Këto demtime shprehen me insuficiencë respiratore, shenja neurologjike, anemi e trombocitopeni.

Demtimet në tru, janë të niveleve të ndryshme e varen nga sasia e kapilareve të bllokuar nga embola, nga graviteti i interesimit të strukturave të trurit dhe nga koha e mbijetesës së pacientit. Në stadi të hershëm truri mund të duket normal, por kur embolia është instaluar prej disa ditësh, atëherë shihet edema e shoqëruar me mikrovatra hemoragjike dhe nekrozash në lenden e bardhë.

Në veshka, embolia dhjamore identifikohet në arteriolat afferente e në kapilaret e glomerulit, sidomos në ngjyrimet me Scharlat e Sudan III.

### 3. 6. 4. Embolia gazoze.

Është formë e veçantë e embolise, e shkaktuar nga hyrja dhe qarkullimi në brendësi të vazave të gjakut i ajrit, ose të një gazi tjetër, që formojnë bula gazore dhe që udhetojnë e shpërndahen me fluksin e gjakut, deri sa bllokohen në rrjetin kapilar ose grumbullohen në ventrikulin e zemrës. Klinikisht dallohen dy rrethana përgjegjëse për zhvillimin e embolise gazoze.

#### *Embolia gazoze aksidentale.*

Kjo emboli, i referohet hyrjes të ajrit në qarkullimin vaskular, kryesisht pas çarjes të një vaze të madhe gjaku (komunikimi me mjedisin e jashtëm), si ndodh me abortet e provokuar me katetere tubulare ose në lindjet e vështira, ku gjatë tkurrjeve energjike të mitres, bulat e ajrit shtyhen dhe hyjnë në lakunat venoze uterine. Njihen disa forma embolie aksidentale.

*Embolia gazoze venoze.* Përgjithësisht, është nderlikim gjatë manipulimeve mjekësore, si në injeksionet endovenoze; në nderhyrjet kirurgjikale intratorakale ose intrakraniale; në nderhyrjet në vazat e mëdha të gjakut; gjatë procedurave të pneumotoraksit terapeutik, ose të pneumoperitonit për laparoskopine.

Embolia venoze shfaqet në të sëmurë me patologji pulmonare, ose të parët torakal, që nderlikohen me demtime të një vene të madhe gjaku, ndodh në rastet e traumave të venave të mëdha (çarja e venave jugulare ose e venave femorale), nga ku ajri hyjnë në sasi të konsiderueshme, në formë bulash, që mbeten në brendësi të vazës dhe me pas transportohen në zemrën e djathtë e në mushkeri. Bulat e ajrit, kur hyjnë në vena, sillen si masa fizike dhe kur janë të vogla bashkohen lehtësisht me njëra tjetrën, duke formuar një flucke ajri të mjaftueshme për të bllokuar lumenin e vazës. Kur sasia e ajrit në vena është e madhe, agregati voluminoz i ajrit mbetet brenda hapsirës së ventrikulit të djathtë, bllokoi orificin e arteries pulmonare dhe shkakton vdekje të shpejtë të pacientit nga dekompenrimi akut i zemrës (sistola boshe). Për këtë nderlikim, duhet se paku 100 cm<sup>3</sup> ajër, ndërsa kur hyjnë sasira të vogla, nuk ndodh vdekja, pasi sasitë e vogla të ajrit treten shpejt në plazëm.

*Embolia gazoze arteriale.* Zhvillohet kur hyjnë një masë e madhe ajri në venat pulmonare, që e dergojnë në zemrën e majtë dhe me pas, nëpërmjet aortës ndjek rrugën e sistemit të vazave arteriale, me shpërndarje difuze në organe të tjera me preferencë trurin, me të gjitha pasojat. Ky nderlikim shkakton gjendje shock-u dhe vdekje të menjehershme të sëmurit. Në rastet kur klinikisti dhe anatomici patologu dyshojnë për vdekje nga embolia gazoze (vdekje pas abortit), aplikohet një teknikë autopsie e posaçme, që fillon me hapjen e krahërorit pa prerë vazat e mëdha retroklavikulare, në vazhdim hapet vetëm kaviteti perikardial dhe pasi mbushet me ujë, me majën e bisturisë çpohet ventrikuli i djathtë, ose arteria pulmonare. Në rastet kur del sasi e madhe bulash gazi, që gurgullojnë në ujë që mbush kaviteten, orjenton se shkak i vdekjes është embolia gazoze. Gjatë kryer-



jes se autopsise, nuk duhet mbivleresuar pamja shkumoze e gjakut, pasi kjo gjendje mund te jete dhe postmortale, e provokuar nga pneumatoza intestinale.

***Semundja e thellesise (semundja Casson).***

Eshte forme e veçante e embolise gazoze, qe ndeshet ne persona te ekspozuar nga ndryshime te papritura dhe te shpejta te presionit atmosferik, çka provokon çlirimin e vrullshem te gazrave endogene, qe ndodhen ne gjendje te tretur ne organizem. Kur ajri respirohet ne presion atmosferik te larte, ai tretet ne gjak, ne plazem, ne lengjet intersticiale dhe ne lipidet indore. Ne rastet kur kalohet nga nje mjedis me presion te larte atmosferik, ne nje mjedis me presion te ulet atmosferik, atehere ndodh çlirimi i gazrave te tretura. Kjo shtate zhvillohet ne rastet kur nje notar-zhytes ose polumbarist, ngjitet me shpejtesi nga thellesia drejt siperfaqes se ujit (dekompresioni i shpejte), atehere gazrat e organizmit te tij, si oksigjeni, dioksidi i karbonit dhe azoti, qe ndodhen ne gjendje te tretur ne trup, çlirohen ne forme bulash gazoze, qe mbushin e bllokojne vazat e gjakut.

Ndermjet ketyre gazeve, dihet se azoti eshte me i tretshem ne lipide,, se sa ne lengjet e trupit dhe per rrjedhoje, personat e mbidhjamorur, jane me te rrezikuar nga semundja e thellesise. Nga dekompresioni i shpejte, azoti i tretur kalon ne gjendje gazi ne plazem dhe ne inde, duke shkaktuar emboline gazoze. Edhe ne fluturimet me avion ne kabina te papresuara, kur ngjitja ne lartesi behet afersisht vertikale e me shpejtesi te madhe, zhvillohet e njejta shtate. Nderrimi i shpejte i niveleve te presionit atmosferik, shkakton çlirimin e gazrave dhe bulat gazoze grumbullohen ne indet intersticiale, ne muskuj, ne tendinat e ne ligamentet, duke u manifestuar klinikisht me dhimbje te forta te ketyre indeve. Ne kete menyre krijohen embolat gazoze te azotit, qe qarkullojne me gjakun, arrijne degezimet terminale te vazave dhe bllokojne lumenin. Mbi bulat gazoze mund te ngjiten trombocitet, qe pasi çlirojne mediatore te fuqishem vazongushtues (serotonina), ndikojne ne thellimin e iskemise indore, madje aktivizimi i faktorit III trombotik mund te nxisi dhe fenomenin e koagulimit intravaskular.

Embolia gazoze ne tru, zhvillon iskemi, çrregullime mendore e gjendje kome, deri vdekje te menjehershme te subjektit. Ne pulmone, bulat masive te gazit, pasi bllokojne mikroqarkullimin shkaktojne edema, hemoragji, atelektaze, emfizema, qe se bashku krijojne veshtiresi ne frymemarrje (kriza e mbytjes). Ne semundjen e Casson, bulat e gazit ndjekin rrugen e qarkullimit arterial, arrijne vazat e kockave te gjata, ku shkaktojne infarkte dhe shkaterrim te siperfaqes artikulare, duke u manifestuar me dhimbje te forta. Ne rastet kur bulat e gazit hyjne ne arteriet koronare, shkaktojne iskemi akute e vdekje te menjehershme, por ne keto rrethana, infarkti i miokardit nuk ka kohe te manifestojte demtime makroskopike.

### **3. 6. 5. Embolia amniotike.**

Zhvillohet nga hyrja ne qarkullimin e gjakut te lengut amniotik (Fig. 3. 23). Eshte nderlikim i rralle, qe ndodh gjate aktit te lindjes (1 rast ne 25.000 - 30.000 lindje) dhe shprehet me vdekshmeri te larte te nenave (rreth 40 - 50 % e rasteve). Embolia amniotike ndodh me shpesh ne grate me mosha te medha dhe qe kane kryer shume lindje, ne krahasim me grate shtatezana ne pergjithesi.

***Mekanizmi patogenetik*** lidhet se me hyrjen e lengut amniotik ne qarkullimin venoz te nënës, menjehere pas çarjes se membranave amniotike. Faktoret pergjegjes te ketij nderlikimi jane pak te njohur, megjithate flitet per ekzistencen e disa gjendjeve predispozuese ne nje pjese te vogel rastesh, si aktiviteti i lindjes me kontraktme violente te mitres, nga pengesat ne qafen e mitres, ose ne vagine, qe nuk lejojne, ose e veshtiresojne daljen e lengut amniotik, i cili i ndodhur ne pre-



sion të lartë, invadon venat uterine të çara (presioni më i ulët) e kësaj kalon në qarkullimin e madh të gjakut më të gjitha pasojat.

**Diagnoza morfologjike e embolise amniotike**, bazohet në identifikimin në kapilaret pulmonar të perberesve të lengut amniotik si floke, lanugo, qeliza malpighiane, qeliza trofoblastike (Fig. 3. 24), sekrecione nga gjendrrat dhjamore me origjinë nga lekura e fetusit, fragmente të “vernix caseosa”, mukus e mekonio nga intestini i fetusit. Të njëjtat materiale mund të gjenden dhe në vazat e gjakut në organe të tjera. Në disa raste, masa amniotike në brendësi të vazave shoqërohet me trombe në mikroqarkullimin pulmonar (KID), që nxisin dhe fibrinolize.

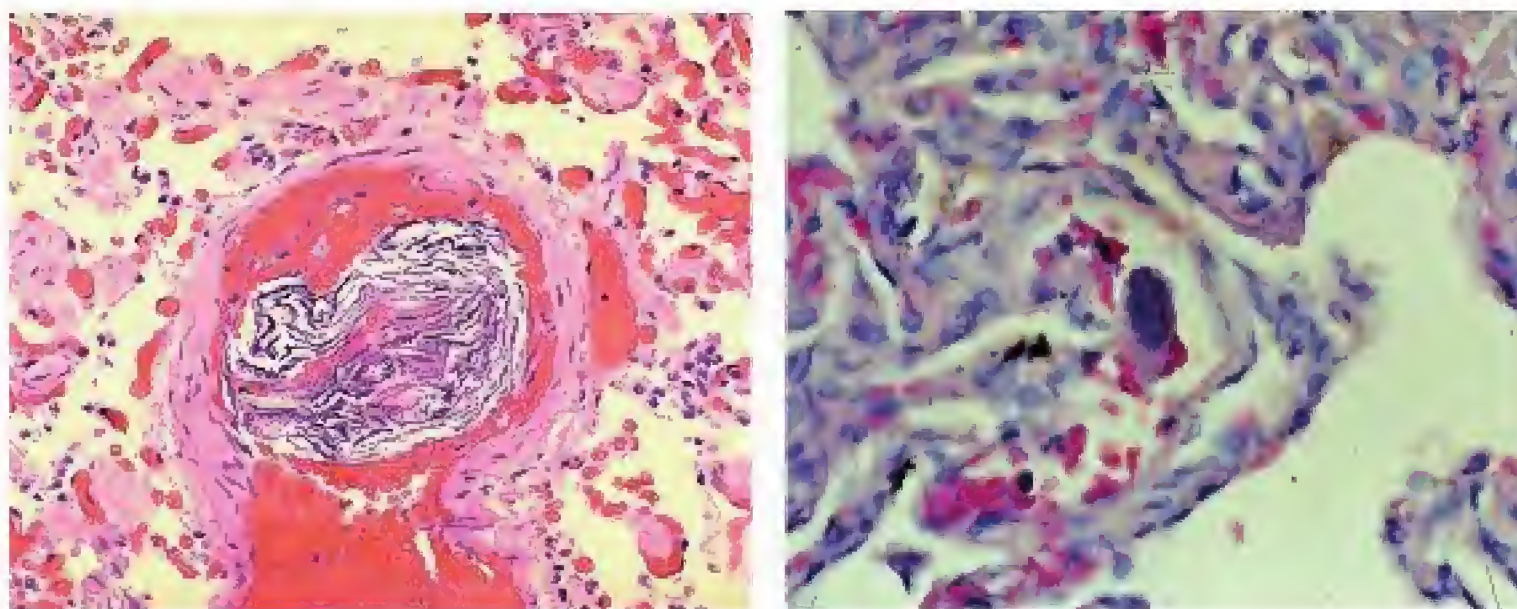


Fig. 3. 23. Embola amniotike në vaze pulmonare. Fig. 3. 24. Embola trofoblastike në pulmone.

**Korelacione kliniko-morfologjike.** Embolia amniotike shprehet klinikisht me gjendje shock-u kardiorespirator, me vështirësi në frymëmarrje, cianoze intensive, me atoni uterine dhe hemorragji të shprehur. Koma e konvulsionet (embolia cerebrale), në disa raste paraprijnë vdekjen e pacientes, megjithatë ende nuk është bindës, që bllokimi nga lengu amniotik i qarkullimit pulmonar të jetë shkak i vetëm për të shpjeguar kompleksin klinik. Nuk përjashtohet si mekanizëm alternativ dhe gjendja e shokut anafilaktik dhe sindroma e koagulimit intravaskular të disseminuar (50 % e rasteve), të provokuara nga hyrja në gjak i lengut amniotik. Në keto rrethana, KID është një gjendje dytesore, që lidhet me hyrjen në gjak të faktorëve trombotik të lengut amniotik, çka çon në harxhim të shpejtë të faktorëve të koagulimit. Autore të tjere mendojnë se manifestimet klinike të embolise amniotike, me shumë janë shprehje e një efekti biokinik, se të lidhura thjeshtë me një demtim hemodinamik. Pra, kuptohet se nuk mund të kufizojmë këto dukuri vetëm me bllokimin e vazës nga embola amniotike, pasi perberja e lengut amniotik, mund të jetë terren i pershtatshëm dhe për reaksione imunitare.

### 3. 7. INFARKTI

#### “KUJDES ME INFARKTIN!

*Është kalleri më i madhi i shoqërisë moderne”.*

**Infarkti**, perkufizon një zonë të lokalizuar nekroze iskemike, në ngarkim të një indit apo organi, që zhvillohet nga bllokimi ose pakesimi i fluksit të gjakut arterial, apo nga ndërprerja e drenazhit venoz, gjendje keto, që çojnë në uljen e oksigjenimit dhe iskemi të indeve. Bllokimi i vazave të gjakut (arterie ose vena), shkaktohet nga trombet, nga embolat dhe nga shtypja nga jashtë e parietit, që provokojnë një larmi demtimesh indore, nga më të rendat, nekrozat koagulative, kolikulative, hemoragjike, deri në atrofi e vdekje qelizore të lokalizuara, madje



mund të mos manifestojnë dëmtime të rrezikshme. Rreth 99 % e infarkteve shkaktohet nga trombe dhe embola, që perfundojnë me bllokim të arterieve. Zhvillimi i infarktit është në varesë të tipit dhe të natyrës së iskemisë, që mund të jetë akute ose kronike, absolute ose relative, e perkohe-shme ose perfundimtare.

**Iskemia e perkoheshme.** Sipas sistemit vaskular të bllokuar për një periudhë kohe relativisht të shkurtër, manifestohet me dëmtime hipoksike të indeve e organeve, që shprehen klinikisht me shenjat e *angines* (dhimbje nga mungesa e oksigjenit), si *angina pectoris*, e shfaqur gjatë iskemisë kalimtare të miokardit; *angina e barkut*, e shkaktuar nga iskemia tranzitore në njerin prej organeve abdominale (bllokimi i gjakut në arteriet e mezenterit, të veshkave etj); *claudicatio intermittens*, që ndodh në të sëmurë me ateroskleroze ose me endarterit obliterant të arterieve të mëdha të gjymtyreve të poshteme, që manifestohen me dhimbje dhe ecje duke çaluar.

**Iskemia permanente komplete.** Është shkak i infarktit të vertetë dhe të plote të indit e organit, ku shprehet me nekroze koagulative, kolikuative ose hemorragjike të strukturave, e verifikuar në ngarkim të vazave të gjakut, plotesisht të mbyllura nga trombi ose nga embola.

**Iskemia permanente jo komplete.** Ndodh në stenozen e pjesëshme të vazës arteriale, që pakëson furnizimin e indit me gjak e për rrjedhojë dhe oksigjenimin e tij, duke shkaktuar fillimisht dëmtime të karakterit atrofik të indit e organit. Për infarkti është rezultat i mbylljes së të vazave arteriale dhe atyre venoze, të cilat shprehen në inde me diferencë në pasojat e në tipin e nekrozës. Nderpreja e plote e rrjedhës të gjakut arterial në ind shkakton nekroze iskemike, në ndryshim nga bllokimi i qarkullimit të gjakut venoz, që krijon nekroze hemorragjike. Infarktet nga bllokimi i arterieve shihen në organe të furnizuara me qarkullim terminal, çka do të thotë se nuk ekzistojnë mundësi për indin, që të furnizohet me një rrugë tjetër. Kjo lloj nekroze është tipike për zënnren, materien trumore, veshkat, suprarënet (Fig. 3. 25) etj.

Nderpreja e drenazhit venoz, nga bllokimi i lumenit të venës nga trombe, apo nga procese patologjike, që shkaktojnë staze e rritje të presionit venoz, ndikon në hapjen (zgjerim) të anastomozave ndërmjet venave e të shunteve arterio-venoze ekzistuese në organ, të cilat rifurnizojnë me gjak indin e iskemuar, duke perfunduar me infarkt hemorragjik (Fig. 3. 26). Megjithatë, disa organe që kanë si rrugë të vetme defluksin venoz dhe që nuk kanë mundësi të vëjnë në funksionim anastomozat ("by-pass"), bllokimi i venës kryesore shkakton infarkt të organit, si ndodh me testikujt dhe ovaret. Në keto raste, bllokimi i venës drenuese shoqërohet me ndalimin dhe të fluksit arterial, pasi gjaku nuk gjen rrugë kalimi dhe as mundësi drenimi. Bllokimi i një vaze gjaku me pasojë infarktin, mund të ndeshet në sëmundje të ndryshme vaskulare si në ateroskleroze, endarteritin obliterant, panarteritin nodoz, nga shtypja e vazave prej neoplazive, ose nga aderencat fibroze post inflamatore, gjatë spazmave të arterieve, nga perdredhja e organeve (vezoret, testikuli), ose në hernien e inkastruar.

### 3. 7. 1. Tipat morfologjikë të infarktit.

Studimi i profili morfologjik, ka treguar se infarkti është një proces dinamik, me ecje të ndryshueshme e komplekse, shpesh herë i verifikuar me pamje të ndryshme, që rrjedhin nga ruajtja e zonave të vogla marginale të indit, që kanë burime suplementare furnizimi me gjak dhe që nuk e ndryshojnë prurjen e gjakut në ind. Nga kjo veçori, infarkti konsiderohet një kamaleon, që ndryshon natyrën e nekrozës sipas variacioneve të fluksit të gjakut që furnizon organin. Në baze të



paraqitjes makroskopike, infarkti klasifikohet në tre grupe: a. infarkt i bardhë ose anemik dhe b. infarkt i kuq ose hemoragjik dhe c. Infarkt me qullje të indit.

#### **Infarkti i bardhë.**

Infarkti i bardhë ose anemik, është demtim, që zhvillohet nga bllokimi i arteries të një organi kompakt e me qarkullim arterial terminal (zemra, veshkat). Kur pjesë të organit perjashtohen nga qarkullimi arterial, infarkti bëhet perkohesisht hemoragjik, por brenda një periudhe të shkurtër kohe shndërrohet në masë anemike dhe nga mungesa e gjakut paraqitet i zbehtë. Me bllokimin e arteries, territori indor i përfshirë në iskemë pëson dy fenomene të njëpasnjëshme:

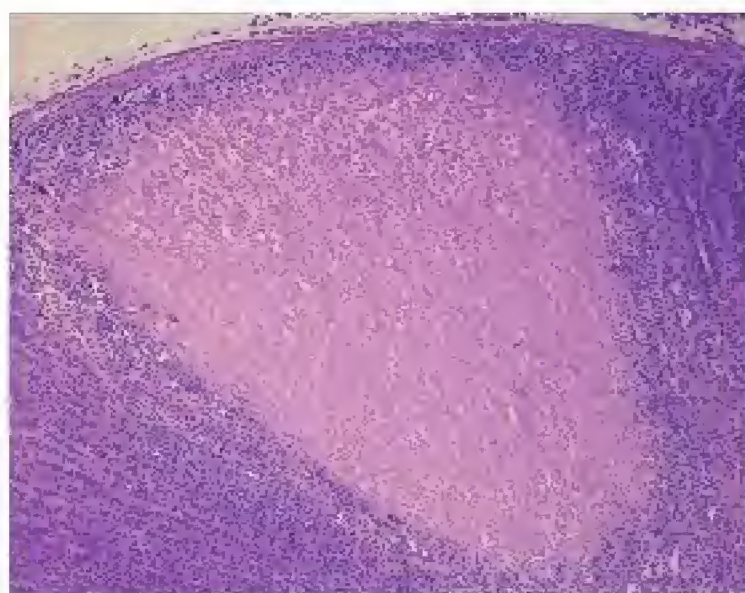


Fig. 3. 25. Infarkt i gjenderres suprarenale.



Fig. 3. 26. Infarti i mushkerive (trombi - shigjeta)

- *Vazongushtimi i rrjetit vaskular nën segmentin e bllokuar, e thellon iskemine e indit, por dhe lëndon paretet e kapilareve e qelizat parenkimatoze të organit, që zbehen, çka ka diktuar emërtimin infarkt i bardhë. Infarkti arterial në organe si zemra e veshka mbetet i zbehtë në 48 orët e para.*

- *Me pas, nekroza iskemike, përmytet nga gjaku, që vjen nga vazat periferike anastomozante. Në organet kompakte, sasia e gjakut që vjen është minimale dhe eritrocitet, që bien në kontakt me zonën nekrotike shpërndihen e çlirojnë hemoglobinin, që shndërrohet në hemosiderinë, e cila kapet nga makrofaget. Depozitimet hemosiderinike i japin zonës nekrotike ngjyrën e ndryshkut.*

Per të vlerësuar dinamikën e infarktimit në organe kompakte, është me interes të trajtojmë infarktin e miokardit, që përfaqëson dhe modelin më tipik të iskemisë indore lokale, e realizuar dhe në modele eksperimentale në kafshë. Infarkti i miokardit, bëhet i dukshëm morfologjikisht pas një fare kohe e në vazhdim e ndryshon pamjen sipas fazave të ecjes që kalon nga momenti i fillimit, deri në fazën përfundimtare. Per interesat teorike e praktike po përshkruajmë karakteristikat makroskopike dhe shembelltyrat mikro dhe makroskopike të fazave evolutive të infarktimit të miokardit.

**Makroskopikisht,** infarkti i miokardit në 12 orët e para, pothuaj nuk ka shenja të dukshme, ose e shumta shpreh një zbehje të lehtë të zonës së interesuar, megjithatë infarkti i freskët mund të identifikohet me teknika histokimike. Bazuar në faktin, se gjatë iskemisë të miokardit, elementet e para që çduken në qelizat janë enzimët oksidative, në rastet kur klinikisti ka regjistruar në ECG të dhëna për infarktin akut, që e akuzon si shkak të vdekjes të subjektit, atëherë gjatë autopsisë, zemra pritët në feta të holla, të cilat futen në solucionin e nitro-blue-tetrazolium (NBT), nga ku rezulton se zona iskemike, merr ngjyrë të kuqerremte, në kontrast me miokardin e shëndoshe ngjyrë kafe, duke përcaktuar kufijt e infarktimit të freskët dhe në 2 - 4 orët e para.

4 - 12 orë: zbehja e zonës së infarktimit theksohet e merr nuanca të bardhë në të



perhimte, qe eshte ne kontrast te dukshem me indin normal ngjyre kafe. Kjo karakteristike eshte e emertuar me mermizimi i miokardit.

- 18 – 24 orë: ndryshimet ne territorin e infarktut behen me te dukeshme dhe marrin pamje te erret, ne krahasim me ngjyren kafe te pjeses normale. Kjo pamje eshte e emertuar: mermizim i erret i miokardit.
- 24 – 72 orë: shihet zbehje ne qender dhe hiperemi ne periferi te infarktut, kufijt behen te spikatura nga prania e kurores hiperemike (vija e demarkacionit). Megjithate keto ndryshime makroskopike, konsistenca e miokardit, qe ka pesuar infarktin, mbetet ende ne kufijt e normes.
- 3 – 7 ditë: pjesa qendrore e infarktut zbutet, theksohet kurora hiperemike, shfaqen vatra hemotagjie (petehie) ne brendesi te zones nekrotike.
- 10 – 21 ditë: eshte maksimumi i shtrirjes te zones se infaktuar, qe merr ngjyre gri te kuqe, e kufizuar ne periferi; me konsistence te qullet, lexohet lehtesisht topografia e shtrirjes, qe i perkon shtratit vaskular te arteries koronare te bllokuar nga trombi.
- > 1, 5 muaj, infakti pushtohet nga elemente proliferative fibrokonjuktivale, qe zevendesojne nekrozen dhe krijojne ind granulacioni, i cili pushton zona te gjera, qe jane mire te dukeshme.
- > 2 muaj perfundon cikatrizimi i plote i zones se infaktuar, qe i jep ngjyre gri ne roze territorin miokardial, qe kishte pesuar nekrozen .

**Mikroskopikisht**, shembelltyra e infarktut te miokardit, shpreh dinamiken e ndryshimeve iskemike, te krijuar nga bllokimi i arterieve koronareve. Ndonese ne fillimet, vuajtja iskemike e miokardit nuk shpreh shenja tipike ne mikroskopin fotonik, studimet me mikroskop elektronik dhe me imunohistokimi kane mundesuar te verifikohen substrati dhe mekanizmat e demtimit te qelizave miokardiale.

- \* Ne 20 minutat e para, ne mikroskop elektronik shihet leshim i miofibrileve, humbje e glikogenit dhe edema e mitokondreve. Ne kete fraksion te shkurter kohe pas bllokimit te arteries koronare, qelizat miokardiale e ndalojne fosforilimin oksidativ, ulin prodhimin e ATP, nderpritet funksioni i pompes te sodiumit ne membranen qelizore, cka pasohet me hyrjen masive te ujit e shfaqjen e edemes se qelizave. Keto demtime fillestare te qelizave miokardiale jane te rikthyeshme.
- \* 21 - 60 minuta iskemi, demtimet qelizore thellohen e behen te pakthyeshme (Fig. 3. 28). Nukleusi peson çorganizim te kromatines, qe vendoset ne periferi te membranes, humbet glikogeni, mitokondret fryhen e formojne densitate amorfe fosfatokalcike dhe keputen kreshtat, zgjerohen retikuli endoplazmik dhe lizozomet, te cilet çlirojne enzimat proteolitike. Qeliza miokardiale mbushet me vakuola yndyrore dhe peson çarje te sarkolemes.
- \* 1 – 3 orë, me ekzaminim te kujdesshem ne mikroskop optik, mund te vrojtohet vlezim ose dallgezim i fibrave muskulare dhe edema intersticiale (Fig 3. 29).
- \* 4 – 8 orë, qeliza miokardiale peson nekroze te bandave te kontraktimit, çduken strijet, berthama humb qartesine, shfaqen edema dhe vakuolat qelizore, shihen mikrovatra hemoragjie dhe ndonje leukocit neutrofil (Fig. 3. 30).
- \* 9 – 24 orë: nis konsolidimi i nekrozes koagulative te qelizave miokardiale, shfaqet piknoza nukleare, intensifikohet hipereozinofilia e miociteve, shtohen leukocitet neutrofile (Fig. 3. 31). Keto ndryshime jane substrati morfologjik, qe shprehet makroskopikisht me zbehje te miokardit iskemik.
- \* 24 – 72 orë: behet e dukeshme nekroza koagulative e miokardit, zhvillohet karioliza (Fig. 3. 32). Zgjerohet nekroza koagulative, shtohen leukocitet polimorfonukleare, qe rrethojne vatren e nekrozes (Fig. 3. 33) e me pas vendosen ne tufa te dendura intersticiale (Fig. 3.34).



- \* 3 – 7 ditë: theksohet dizintegrimi i miociteve dhe i neutrofileve, fillon fagocitoza makrofagike (Fig. 3. 35), qe e pastro territorin nga detritet qelizore.
- \* 8 – 21 ditë, ne periferi e ne brendesi te territorit te infarktuar, zhvillohet reaksioni fibrovaskular dhe formimi i indit te granulacionit (Fig. 3. 36).
- \* > 7 javë: zona e infarktut zevendesohet me fibroze.
- \* > 2 muaj: zhvillohet cikatrice e dendur kollagene (Fig. 3. 37).

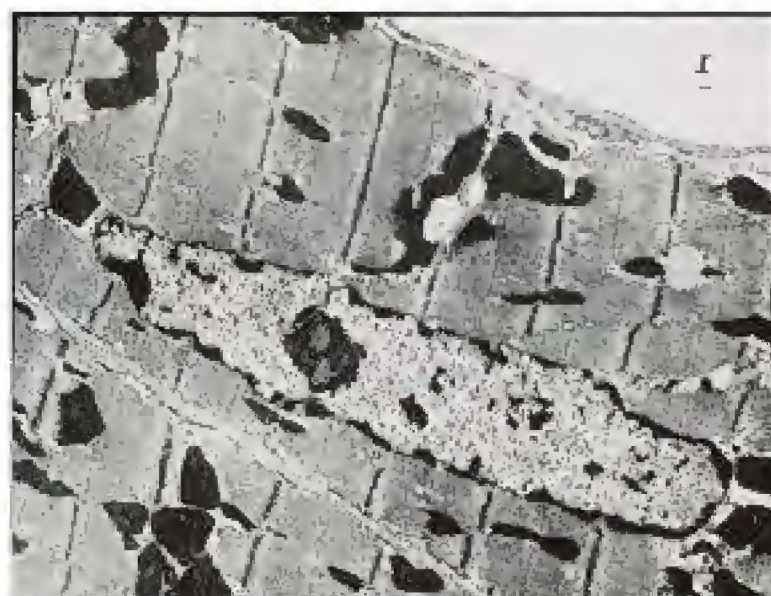


Fig. 3. 27. Qeliza e miokardit normale.

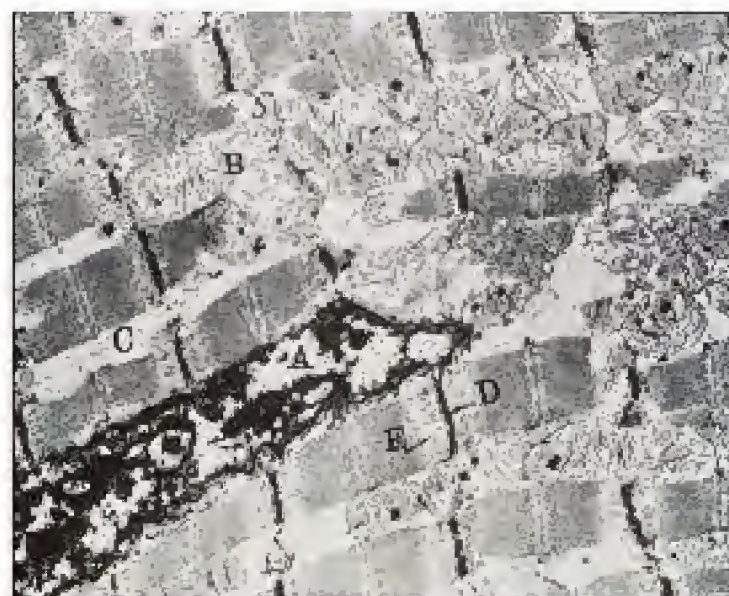


Fig. 3. 28. Densiteti i pakthyeshem i qelizave te miokardit.

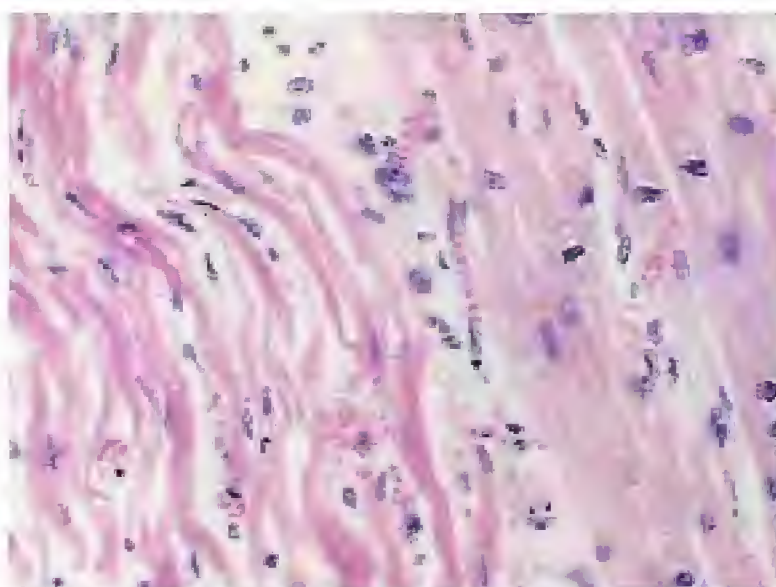


Fig. 3. 29. Valezim e i fibrave muskulare.

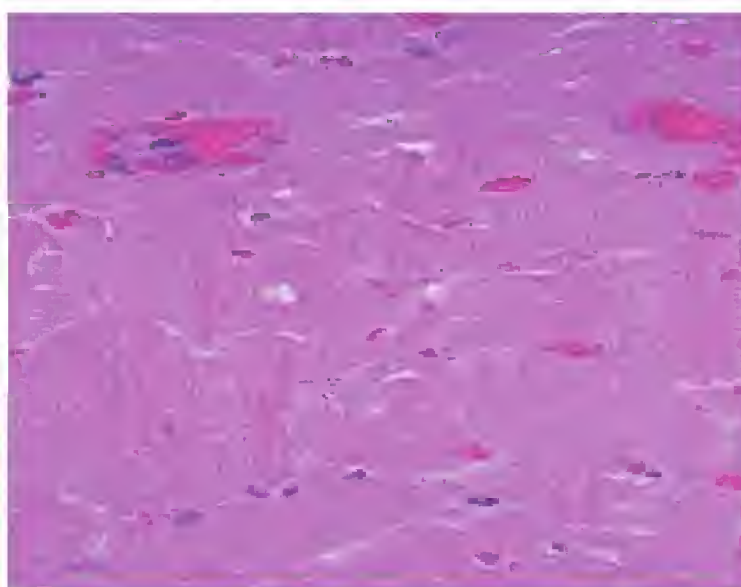


Fig. 3. 30. Nekroza e bandave te kontraktimit.

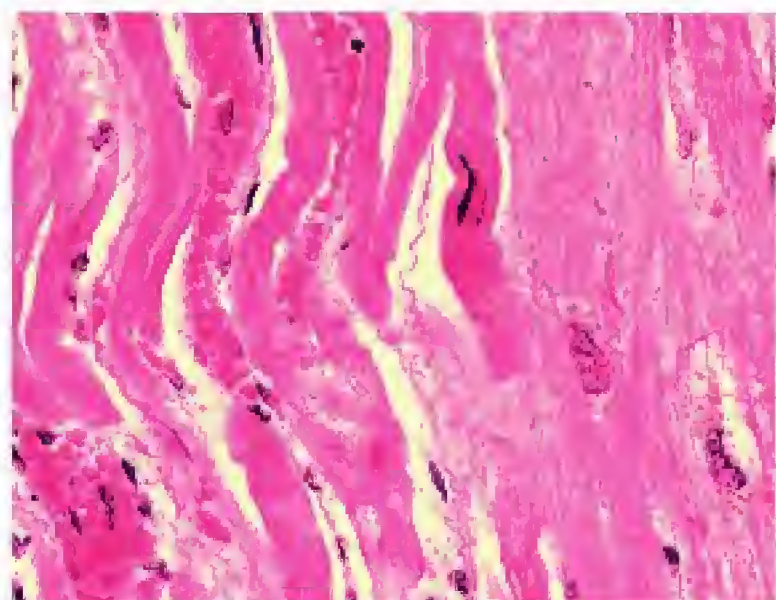


Fig. 3. 31. Eozinofilia nga kondensimi i fibrave tkurrese, çduken bandat e kontraktimit.

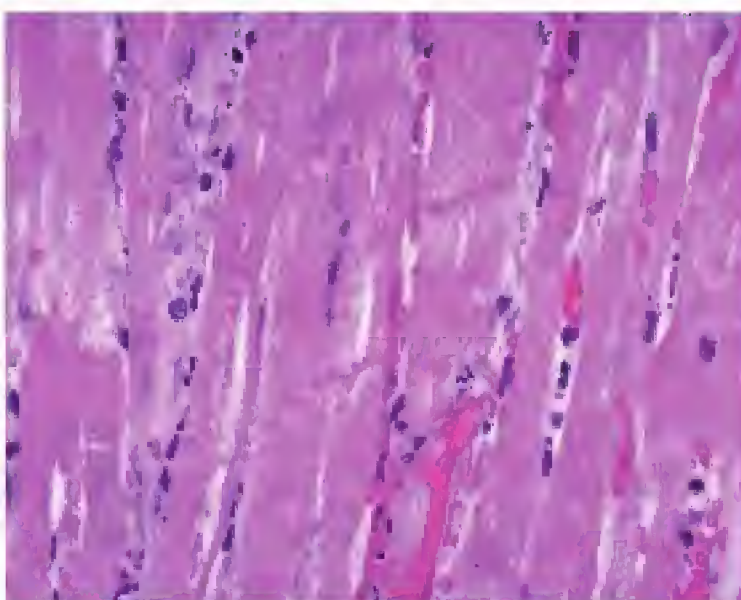


Fig. 3. 32. Çduken striet e bandat e kontraktimit, shfaqen karioliza dhe leukocitet PMN.

Ne analize te pergjitheshme te kesaj panorame, mund te themi se vetem ne intervalin 12 - 24 ore, iskemia e qelizave te miokardit behet e dukeshme mikroskopikisht, e shprehur me pamjen e homogjenizimit te strukturave, zhdukjen e strieve dhe shfaqjen e piknozes nukleare. Qelizat miokardiale dhe pse te nekroti-



zuara, i ruajne konturet, duke u paraqitur ne trajte siluetash qelizore, ose e thene ne menyre figurative ,mund t'i konsiderojme si arkivole qelizore, qe ruajne profilin dhe arkitektuturen e indit miokardial (Fig. 3. 30, Fig. 3. 31, Fig. 3. 32).

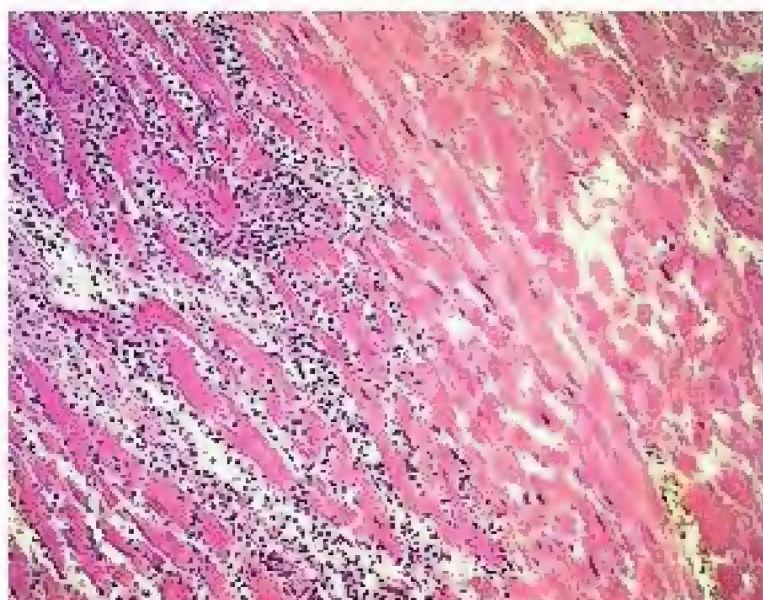


Fig. 3. 33. Infiltrimi leukocitar ne periferi te infarktut.

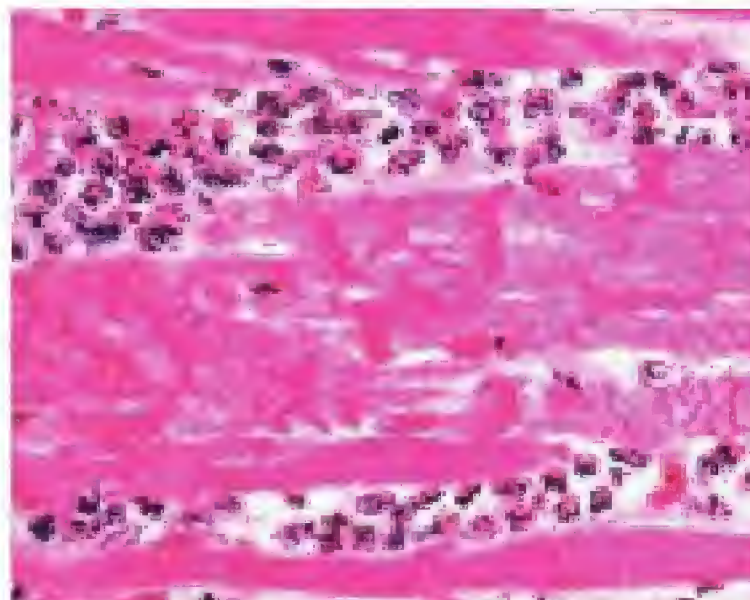


Fig. 3. 34. Infiltrimi leukocitar i infarktut te miokardit.

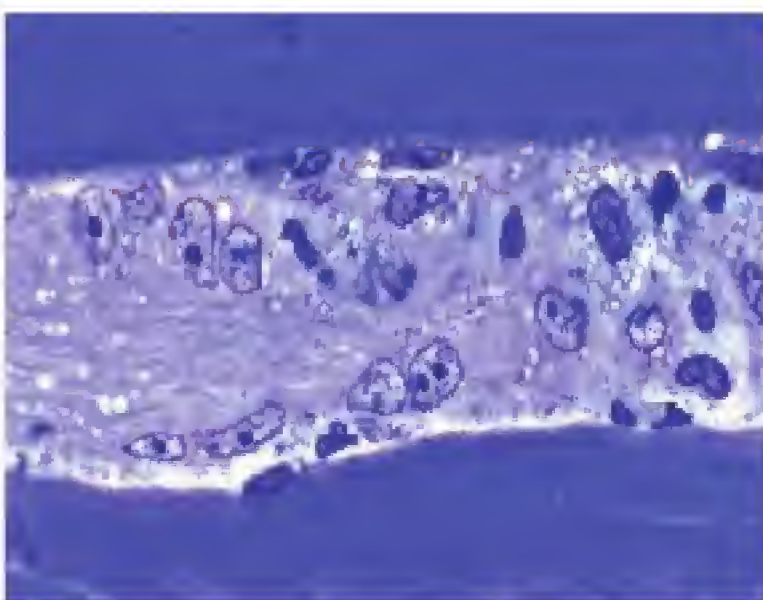


Fig. 3. 35. Fibra miokardiale e nekrotizuar dhe e pushtuar nga makrofaget (Blu-toluidina)

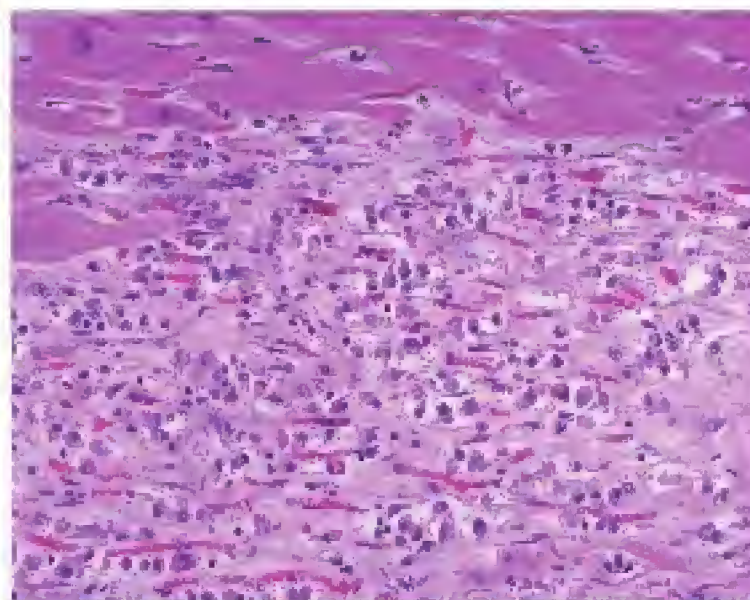


Fig. 3. 36. Indi i granulacionit ne territorin e infarktut.

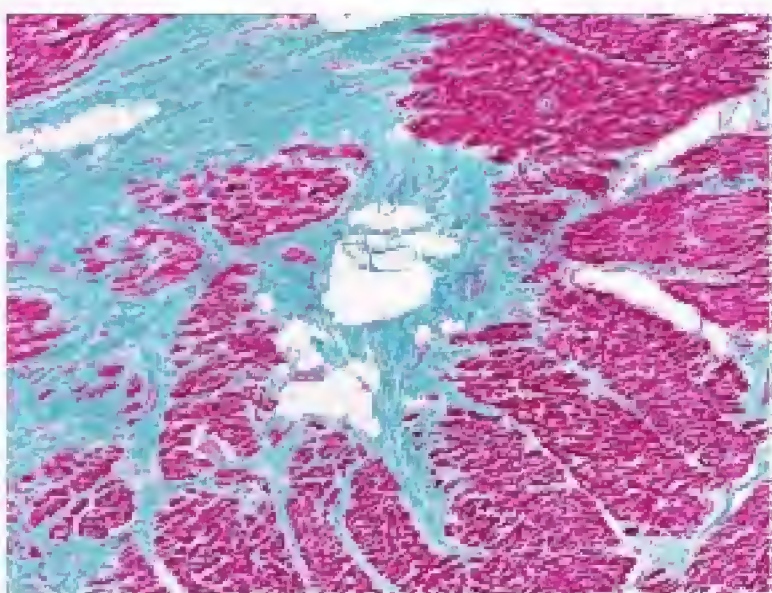


Fig. 3. 37. Infarkt miokardi i vjeter (treqjyruesi).

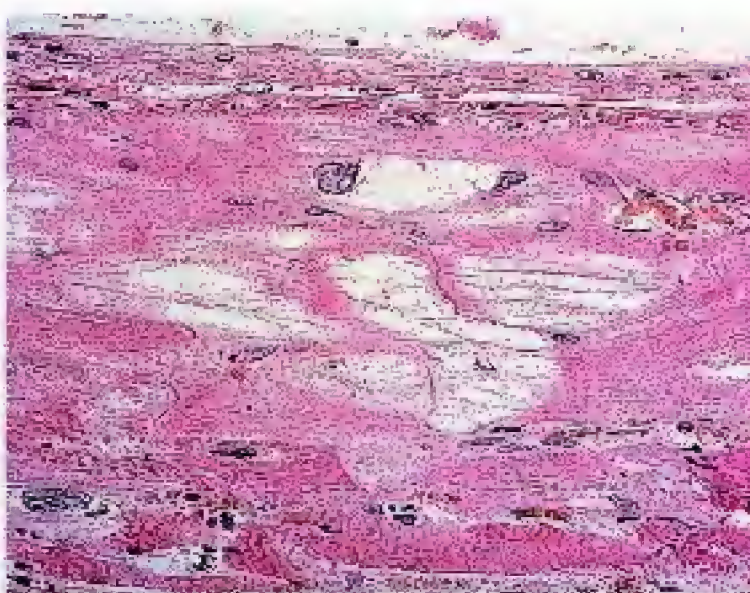


Fig. 3. 38. Citoliza i qelizave miokardiale

Ne moshen mbi 4 dite, nekroza koagulative e qelizave te miokardit, nxit inflamacionin dhe ne se koha eshte e mjaftueshme, shihet degradimi i materialit nekrotik dhe fagocitoza e detritit qelizore nga makrofaget. Territori nekrotik rrethohet nga vazat e dilatuara, qe makroskopikisht perkojne me kuroren hipere-mike dhe me hemoragjite e vogla ne brendesi te nekrozes.

Qelizat miokardiale ne periferine me te afert te nekrozes, pesojne lize progresive te miofibrileve, cka prezantohet me shembelltyren e *miocitolizes*, ose



nekroza kolikuative e intraqelizore (Fig. 3. 38), qe shpreh tretjen e sarkoplazmes, ndersa ruhet sarkolema. Miocitoliza eshte nje komponent tjeter morfologjik i iskemise permanente te miokardit, sidomos ne riperffuzionet e miokardit te iskemizuar. Miocitoliza eshte nje nekroze e dyfishte, koagulative e kolikuative.

Pas dites se 10-te, dukurite inflamatore pasohen nga nje pergjigjie riparuese, qe fillon ne kufijt e nekrozes, ku ende ruhen qelizat miokardiale. Ne kete terren periferik eshte verifikuar dhe rigjenerimi i qelizave miokardiale, sidomos aty ku ruhet stroma. Gjate muajit te pare, zona nekrotike, gradualisht pushtohet nga indi i granulacionit, qe fillon nga periferia duke u shtrire ne trajte kordonash ndermjet miociteve, duke e mbushur zonen e shkaterruar nga nekroza. Pas 2 muaj ky teritor perfundon ne nje cikatrice te gjere, qe mbush zonen e infarktut.

#### **Infarkti i kuq (hemoragjik).**

Eshte tip morfologjik nekroze, qe ndeshet ne rrethana komplekse te bllokimit te drenazhit venoz, ne indet e buta, ne inde me qarkullim te dyfishte dhe ne inde paraprakisht te kongjestionuar. Infarkti i mushkerive eshte modeli klasik ne inde me qarkullim gjaku te dyfishte.

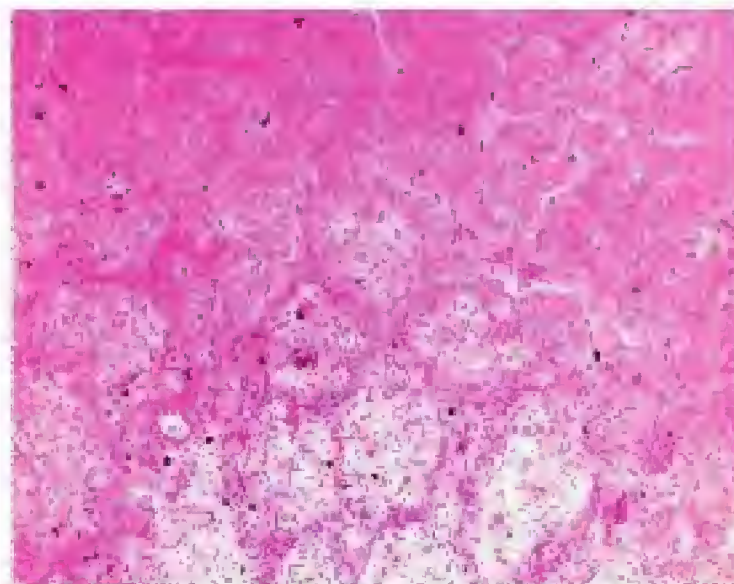
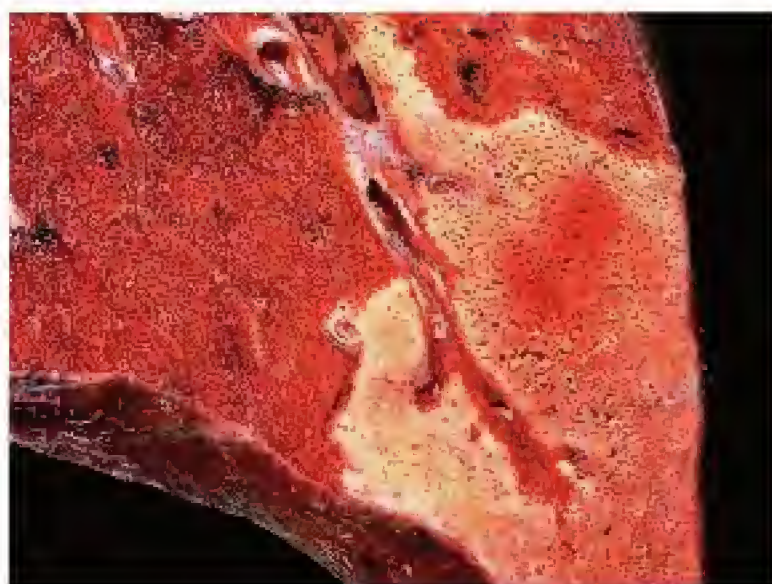


Fig. 3. 39. Infarkti hemoragjik ne mushkeri.

3. 40. Infarkti hemoragjik ne mushkeri

Infarkti i mushkerive, mund te jete multipel (nga embola te shumta ose nga fragmente trombi); ka dimensione te ndryshme ne funksion te kalibrit te vazes arteriale te bllokuar, mund te zhvillohet ne nje pjese lobuli, deri ne nje segment te mushkerise (Fig. 3. 39). Mbyllja e degezimit te arteries pulmonare shkakton infarkt "iskemik" te parenkimes, pra te septeve interalveolare, te cilat shpejt e vrullshem pushtohen nga gjaku, qe arrihet nga arteria bronkiale e kesisoj permbyt zonen nekrotike dhe hapsirat alveolare (Fig. 3. 40).

Nderprerja brutale e drenazhit venoz, krijon staze intensive te indit, qe rritet vazhdimisht nen presionin e prurjes arteriale, cka shkakton kongestion te parenkimes pulmonare e per rrjedhoje ne zhvillimin e infarktut hemoragjik, por pa mbyllje te arteries. Intestini i holle eshte organ i preferuar i infarktut hemoragjik, ku tromboza e venes mezenterike, kompensohet nga kolateralet e arteries mezentrike, qe e ruajne fluksin arterial ne zonen iskemike.

Nje tip i vecante eshte infarkti hemoragjik i trurit, qe eshte pasoje e bllokimit trombembolik te arteriolave te thella, nje nderlikim i shpeshte, qe ndodh ne te semure me hipertension arterial. Ne keto raste, spostimi ose tretja e trombit favorizon riperfuzionin ortograd te territorit iskemik, qe çon ne permbytje hemoragjike te indit trunor dhe ne nekroze iskemike.

Infarkti hemoragjik preferon koren e trurit, pjeset e thella si putamen, talamusin, uren e trurit, lenden e bardhe rreth ketyre formacioneve, madje ndodh shpesh, qe shkaterrimi i ketyre strukturave, me topografi prane ventrikujve te trurit, nderlikohet me hemoragji intraventrikulare.



*Mikroskopikisht*, zona e infektuar ka pamjen e nekrozes kolikuative te indit trunor e njekohosisht eshte e inonduar me gjak, qe e zmadhon zonen e shkaterruar, duke depertuar ndermyjet strukturave te shkripta gliale. Vatra hemoragjike rrethohet nga nje reaksion glial intensiv e nga makrofaget, shume prej te cileve permbajne ne citoplazem granula hemosiderine e vakuola yndyrore. Strukturat trunore te shkaterruara dhe vatrat e hemoragjise, me kalimin e kohes perthithen, duke e transformuar zonen e demtuar ne nje kavitet (pseudokista postencefalomalacike), qe permban sasi te paket likuidi, fragmente qelizore, siderofage, madje siderofaget shihen dhe ne paretet e ketij kaviteti, çka deshmojne se ky demtim eshte i zhvilluar ne terrenin e infarktut hemoragjik te trurit.

#### **Infarkti me zbutje i trurit.**

Perfaqeson nje forme te vecante infarkti, qe shmanget nga rregullat e pergjitheshme tipizuese per infarktin e bardhe dhe hemoragjik. Per vecorite morfologjike qe manifeston materia trunore, kjo lloj iskemie emertohet encefalomalacia ose infarkti me zbutje i trurit, shprehur me nekroze kolikuative te strukturave trunore. Zakonisht, eshte pasoje e trombembolise arteriale, qe mund te shkaktoje infarkt anemik ose hemoragjik, por infarkti i trurit mund te ndodh edhe nga ulja e fluksit te gjakut qe vadiet trurin (teoria e ujitjes se livadhit), dhe pse mungon bllokimi i vazave te gjakut.

Pavaresisht nga mekanizmat, me bllokim te vazave arteriale apo me pakesim te fluksit te gjakut intracerebral, pasoja perfundimtare eshte iskemia e materies trunore, e shprehur me nekroze kolikuative, e shkaktohet nga veprimi i enzimave potente hidro dhe lipolitike mbi strukturat lipidike e teper delikate te materies trunore. Ne 6 – 12 oret e para, infarkti i trurit nuk shpreh demtime makroskopike e vetem pas 24 oresh shfaqen shenjat tipike te *vuaajtjes iskemike*, te shprehura me nekroza, shkretim e zbutje evidente te zones se demtuar, te shoqeruara me edeme difuze te lendes trunore.

#### **Infarkti septik.**

Zakonisht eshte nderlikim i nje infarkti te me parshem, i zhvilluar si pasoje e mbivendosjes te bakterieve ne terrenin e nekrozes koagulative, hemoragjike ose kolikuative te indit, çka shoqerohet me zhvillimin e fenomeneve te supurimit. Ndotja bakteriale mund te ndodhe nga prania lokale e mikroorganizmave para se te zhvillohet infarkti siç ndodh p.sh. ne infarktin pulmonar te krijuar ne terrenin e nje bronkopneumonie; mund te verifikohet ne rastin e tromboembolave te infektuara, qe jane me origjine nga endokarditi bakterial; zhvillohet si inflamacion purulent i vonshem nga bakteriet, qe ndodhen ne kufijt e zones nekrotike; ose mund te shkaktohet nga embola bakteriale ne septikopiemite. Ne rastet me nderlikim inflamator te infarktut te trurit, kompleksi i demtimeve shnderrohet ne absces, qe pothuajse e ben te paidentifikueshem pranine e meparshme te infarktut.

### **3. 7. 2 Faktorët që ndikojnë intensitetin e infarktut.**

Intensiteti i demtimit te indit, pas bllokimit te nje vaze gjaku, varet nga nje kompleks faktoresh, te lidhura me kushtet e pergjitheshme te sistemit kardiovaskular dhe te gjakut, qe mund t'i katalogojme ne disa faktore: a. tipi anatomik i vazes se bllokuar, b. shpejtesia e mbylljes se plote te vazes, c. ndjeshmeria dhe lendushmeria e indit nga iskemia etj. Keto rrethana, deshmojne se infarkti eshte nje proces kompleks e dinamik, prandaj eshte me interes te trajtohen.

**Kushtet e pergjitheshme.** Perfshijne çrregullimet sistemike, qe shprehen me pakesimin e vellimit te gjakut, me reduktimin e kapacitetit transportues te oksigjenit ne inde dhe shpejtesia me te cilen indet reagojne ne kushtet e hipoksise. Ekzistenca e trombembolive ne subjekte me anemi te renda dhe ne kushtet e



reduktimit të oksigjenimit të indeve nga semundje kronike, zhvillojnë hipoksi dhe iskemi të rende të indeve, që perfundon me formim të shpejte të infarktit. Keto rrethana, shpesh nderlikohen me infarkte edhe pa prani të trombembolave, si ndodh në pacienta të moshuar me ateroskleroze të avancuar, ku infarkti i miokardit zhvillohet në terrenin e një anemie të rende e të zgjatur. Në këto plan nuk duhen harruar gjendja e përgjithëshme psikoemocionale dhe stressi, që ka provuar eksperiencë e luftës në Vietnam, ku shumë aviatore amerikanë në moshën 30 vjeç, peshonin infarkte miokardi, pa prani ateroskleroze dhe pa bllokime trombotike të koronareve. Në këto raste flitet për ndikimin e spazmave intermitente të arterieve koronare, që perfundojnë në iskemi relative, në një miokard në gjendje mbiaktiviteti, mbindjeshmerie e mbifunksioni nga stressi.

**Tipi anatomik i vazës së gjakut.** Konsiderohet një faktor me ndikim në mekanizmat e infarktit, që mund të influencojë edhe në modifikimet e nderlikimeve, që rrjedhin nga bllokimi i vazës së gjakut. Mushkerite dhe melçia janë dy organe "me fat" pasi janë paisur me sistem të dyfishtë të furnizimit me gjak. Në mushkeri, në kushtet normale të qarkullimit të gjakut, arteria bronkiale është në gjendje të parandalojë infarktin, që rrezikon të zhvillohet nga bllokimi i arteries pulmonare. Melçia është organ i rrallë që peshon infarkte, pasi arteria hepatike është e aftë të kompensojë bllokimin e fluksit në venen porta dhe anasjellat. Keto procese kompensatore mungojnë kur organi furnizohet me një vazë arteriale të tipit terminal, si ndodh me veshkën, që është viktime e shpeshtë e infarkteve nga bllokimi i arteries renale. Ndryshe nga mushkeria, zemra furnizohet nga një tip ndermjetës vaskularizimi, që ka të pranishme anastomoza arteriale, pak a shumë të shpeshta, që mund të kompensojnë bllokimin e një trugu kryesor të arteries koronare. Gjate koronarografive në të sëmurë me infarkt miokardi, është konstatuar se ekziston një rrjetë anastomozash arterie-arterie, që vihen në funksionim dhe bashkojnë ndermjet tyre secilen nga tre degët kryesore të arteries koronare, çka justifikon faktin e përhershëm të kufizuar të infarktit në rastin e bllokimit të një prej koronareve kryesore. Sistemi arterial paralel në tru dhe në parakrah, janë të mjaftueshëm për të mbështetur vitalitetin e indeve, kur njëra nga arteriet bllokohet. Kësisoj, qarku vaskular i Willis i bazës së trurit, bëhet mbrojtës dhe shmang infarktin, kur bllokohet një nga degët arteriale të tij. Kur bllokohet një nga degët e arteries cerebrale ose e arteries cerebellare, si rregull shkaktohet infarkt vetëm në zonën e vaditur prej tyre.

**Shpejtesia e bllokimit të vazës së gjakut.** Në rastet kur bllokimi i vazës arteriale është totale dhe i menjehershëm, shkaktohet infarkt i shpejtë i indit, ndërsa në mbylljen e ngadalshme, ose me qarte, kur vaza është tolerante për të lejuar aktivizimin e kolateraleve alternative e të anastomozave, indit mund të mos peshoj nekroze. Në gjendjet e iskenisë së zgjatur provokohen infarkte të kufizuara.

**Ndjeshmeria dhe lëndueshmëria e indit nga iskemia.** Në rrethanat kur furnizimi me oksigjen zbritet nën vlerat 20 - 30 % të sasise së nevojshme për funksionin normal të indeve, atëherë pasojat shprehen me vuajtje hypoksie, që kompromenton funksionin e organeve respektive. Miokardi dhe truri kanë nevojë për qarkullim gjaku arterial, me oksigjenim 2 - 3 here më të lartë se keto nivele, çka dëshmon se janë më të ndjeshëm ndaj hipoksise. Ulja fluksit të gjakut dhe e oksigjenimit nën keto vlera, krijon iskemi dhe infarkt në keto inde. Përdyshim truri është organi më i ndjeshëm, i cili mund të përballojë një hipoksi që zgjat 5 minuta nga çasti i fillimit të hypoksise, por më pas indit trunor lëndohet. Neuronet e kores së trurit janë shumë të ndjeshme dhe janë të parat, që dëmtohen nga hypoksia, qelizat e trurit të vogël dhe qelizat ganglionare të nukleuseve bazale kanë një prag më të lartë tolerance ndaj hipoksise, ndërsa qelizat gliale janë më rezistente.



Qelizat miokardiale, janë me rezistente se ato të trurit e mund të mbijetojnë deri në 20 minuta në gjendje hypoksie. Kjo rezerva jetësore e qelizave të miokardit ka orientuar klinikistët të shfrytëzojnë këtë aftësi për rikuperimin e iskemisë akute të zemrës, me terapi intensive reanimatore, vazodilatatore e fibrinolitike, të cilat e kanë ulur vdekshmërinë në fazën akute të infarktit.

Disa inde janë me tolerante si p.sh epiteli i tubujve të përdredhur të sipërme të veshkës, mund të mbijetojnë deri në 60 - 90 minuta në gjendje hypoksie e kështu shpreh një kapacitet rikuperues, pas rivendosjes të qarkullimit ortograd të gjakut arterial. Nga vlerësimi i ndjeshmërisë të qelizave ndaj hipoksisë, rezultojnë se qelizat parenkimale janë më të lëndueshme në krahasim me qelizat mezenkimale, sidomos fibroblastet, që janë me rezistente dhe mbeten jetësore për kohë të gjatë.

### 3.7.3. Shprehja klinike e infarktit.

Infarkti është afeksion kliniko-morfologjik, me problematikë komplekse për shpeshësinë, invaliditetin dhe vdekshmërinë e lartë që shkakton. Statistikat referojnë se rreth 50 % e vdekjeve të përgjithshme shkaktohen nga sëmundje të aparatit kardiovaskular, ndër të cilat sigurisht shumica janë nga infarkti i miokardit dhe nga infarkti i trurit. Dëmtimet ateriosklerotike të koronareve, në mbi 30 % të rasteve nderlikohen me infarkt miokardi.

Infarktet e trurit (encefalomalacike dhe hemoragjike), janë sëmundje të shpeshta me invaliditet e vdekshmëri të lartë. Shenjat klinike të dëmtimeve të trurit janë tipike e përkojnë në mënyrë fanatike me zonën anatomike të dëmtuar dhe me zonat e shtrirjes së infarktit në hemisferat e trurit.

Infarkti pulmonar është nderlikim i shpeshtë dhe i rëndë, që përfaqëson 10 - 15 % të numrit të përgjithshëm të vdekurve në spitale, ndërsa infarkti i veshkave edhe pse nuk ka të njëjtën rëndësi si infarkti i trurit dhe i miokardit, në fakt nuk është aq i rrallë sa mendohet, madje është ndër shkaqet e shpeshta të insuficiencës akute të veshkave, i shprehur me vdekshmëri të lartë.

Vitet e fundit është rritur shpeshësia e rasteve me nekroze iskemike të gjymtyrëve të poshtme në të sëmurë me diabet sheqeror, fakt që përben një problem shqetësues mjekësor dhe social në parandalimin e nderlikimeve dhe të mjekimit të kësaj sëmundjeje, që prek mbi 3 % të popullatës botërore.

## 3.8. SHOCKU

*Rasti, që mbledh së bashku shumë faktore dëmtues,  
mund të krijojë një të keqe të madhe”.*  
J. W. Goethe

**Shock-u** përkufizon një tronditje të veçantë e homeostazës të organizmit, e krijuar nga vaditja e papërshtatshme dhe e pamjaftueshme me gjak e të gjitha organeve, pra është një kolpas hemodinamike e vaskulare, i krijuar nga disproporcioni i theksuar ndërmjet vëllimit të gjakut në qarkullim, me gjakun që vazat shpërndajnë në organe. Kjo situatë hemodinamike, shprehet me hipoperfuzion sistematik, i krijuar nga ulja e vëllimit sistolik të zemrës dhe nga ulja e vëllimit të gjakut qarkullues, çka krijojnë një situatë komplekse anoksie indore, me pasoja të rënda për qelizat, indet e organet respektive.

Shocku (angl: *goditje, tronditje*), shkaktohet nga disa procese patologjike që kërcënojnë homeostazën e organizmit, si nga hemoragjia akute masive; traumat komplekse dhe të rënda; djegiet masive dhe të thella të trupit, të shoqëruara me humbje lëngjesh (hipovolemia); infarkti i gjere i miokardit, infarkti i trurit, trom-



bembolia e bifurkacionit të arteries pulmonare, sepsis bakterial i pakontrolluar. Disproporcioni hemodinamik, në përgjithësi është dytesor nga humbja e gjakut, nga reduktimi i vëllimit sistolik të zemrës, ose nga prishja e kontrollit vazomotor të enëve periferike të gjakut. Këto situata hemodinamike shprehen më paftësi për të mbajtur në efikasitet vëllimin e gjakut qarkullues, çka çon në hipovolemi, moshë vëditje të organeve për hipoksi të anoksi indore. Kompleksi i dëmtimeve në fazën e fillimit të hypovolemisë, mund të rikthehet në normë, nëse zbatohet terapia reanimatore intensive, në të kundërt, krijon dëmtime organore të pakthyeshme, që çojnë deri në vdekje të sëmurit.

Nga ky kënd vështrimi, rezultojnë se shock-u është një gjendje patologjike e rëndë e komplekse, që fillon si një ngjarje hemodinamike dhe përfundon me deficit të oksigjenimit dhe anoksi të thellë të indeve, që i detyrojnë qelizat të shndërrojnë metabolizmin aerobik në anaerobik, nga rrjedh prodhimi i shtuar i laktateve dhe zhvillimi i acidozës laktike.

### 3. 8. 1. Klasifikimi dhe terminologjia e shock-ut.

Gjendja e shock-ut është rrjedhojë e veprimit brutal të shumë proceseve patologjike, që ndërhyjnë e shpërthejnë një kompleks mekanizmesh patogenetike. Për këtë arsye, përkufizimi që përdoret për të identifikuar këtë gjendje të posaçme është më tepër fiziopatologjik se sa morfologjik, si rezultojnë dhe nga terminologjia e përdorur dhe nga klasifikimi i shock-ut.

Shenjat klinike të shock-ut nuk janë të qëndrueshme e ndryshojnë në varesi të tipit të dëmtimit, që ka nxitur shpërthimin e tij dhe nga koha e ndikimit të patologjisë që ka çuar në zhvillimin e shock-ut. Këto tipare kanë sugjeruar përdorimin e emertimeve të bazuar në etiologjinë, si “shock traumatik”, “shock nga djegia”, “shock kardiojen”, “shock septik”, pra, terma të përgjithshëm, që nuk japin një spjegim morfolopatogenetik, por vetëm emertime të lidhur me shkakun, çka ka ndikuar që shock-u të trajtohej në mënyrë të përgjithshme si gjendje e veçantë e komplekse fiziopatologjike, e nderlikuar me pasoja të rënda për shëndetin e jetën e të sëmurit.

Klasifikimi i bazuar në kriteret anatomo-klinike do të ishte më i preferuari, por të ndodhur para një fakti, që dëmtimet morfologjike nuk janë patognomonike për gjendjen e shock-ut, është më e oportune të aplikohet masivisht klasifikimi fiziopatologjik, ku secila kategori ka mekanizëm të veçantë, që çon në reduktim të vëllimit të gjakut qarkullues.

**Shock-u kardiojen**, është rezultat i reduktimit të hedhjes sistolike, ose më saktë është paftësia e pompimit të gjakut nga zemra, çka shprehet me pakesimin e ndjeshëm të sasisë së gjakut qarkullues. Shkakun më i shpeshtë është infarkti i gjere të miokardit, por ndodhë dhe gjatë tamponimit të zemrës, në emboline pulmonare (pengohet dergimi i gjakut në atrium dhe në ventrikulin e majtë); në bllokimin e valvulës mitrale nga një tromb, ose nga miksuma e atriumit të majtë; nga aritmitë e rënda (bradikardia, takikardia ventrikulare, fibrilacioni atrial) etj.

**Shock-u hypovolemik**, tradicionalisht i referohet shock-ut post-hemoragjik (humbja masive e gjakut qarkullues dhe e plazmës), por hipovolemia, që është mekanizmi themelor i shock-ut, mund të ndodhë dhe kur organizmi humb sasi të madhe lëngjesh, si ndodhë pas të vjellave të shpeshta (stenoza e pilorit e nderlikuar me gastroektazi enorme), nga diarrea profuze, nga humbja e lëngjeve në rastë djegie masive, në ascitet voluminozë, në pankreatitin akut nekrotikohemoragjik, në trombozën e venës mezenterike, në rastet e politraumave, në Crash sindromën.

Hypovolemia zhvillohet dhe nga grumbullimi i gjakut në periferi, në rrethanat e çrregullimit të kontrollit periferik të sistemit vaskular, çka shprehet me vazodilatacion të rëndë të periferisë.



dilatim te pergjithshem, qe perfshine vazat e medha dhe ato te mikroqarkullimit. Shtrati mikroqarkullues i zgjeruar, mbledh me shume gjak se sa vellimi i gjakut qarkullues, keshtu ndodh, qe gjaku i mbetur ne vazat periferike, krijon nje gjendje te rende hipovolemie, e shprehur me reduktim te sasise se gjakut qe kthehet ne zemren e djathte. Ky tip shock-u ndodh gjate neuropative akute, ne demtimet e renda te medulles spinale, gjate anesteziave te thella, ne sepsisin bakterial (endotoksinat veprojne mbi qelizat endoteliale duke shkaktuar vazodilatim).

**Shock-u ne sepsin bakterial.** Shkaktohet nga infeksione mikrobiale sistemike. Bakteriet e implikuara me shpesh ne gjendjen e shock-ut jane bacilet aerobe, gram negativet (*Escherichia Koli*, *Proteus Sp*, *Klebsiella pneumoniae* etj), por edhe gram-pozitivet (*pneumokoku*, *streptokoku* etj). Keto grupe bakteriesh, veprojne me endotoksinat, qe provokojne vazodilatim te mikroqarkullimit, andaj eshte quajtur *shock-u endotoksik*. Krahas hipovolemise, ne shock-un septik, bashkangjiten inflamacioni dhe reaksionet imunitare, qe ndikojne ne qlirimin e shume mediatoreve vazoaktive si histamina, fraksionet e komplementit serik, TxA<sub>2</sub>, PG, leukotrienet, interleukina-1, me efektet e fuqishme vazodilatatore, qe çojne ne thellimin e gjendjes se hipovolemise qarkulluese.

**Shock-u me mekanizma te tjera.** Permbledhet nje grup gjendjesh patologjike me simptomatologji klinike komplekse, qe sshprehen dhe me gjendjen e shock-u. Te tilla gjendje jane *shock-u anafilaktik*, ku prodhimi i anafilotoksinave dhe qlirimi i histamines, provokojne vazodilatim te fuqishem periferik, te shoqeruar me dalje masive te lengjeve te gjakut dhe zhvillimin e hipovolemise.

Ne kete grup ben pjese dhe shock-u gjate sindromes te koagulimit intravaskular te diseminuar, megjithese kjo sindrome mund te manifestohet dhe si nderlikim i vete shock-ut, sidomos kur koagulimi intravaskular i diseminuar zhvillohet nga veprimi i endotoksinave, ne terren te shock-ut septik.

### 3. 8. 2. Patogjeneza e shock-ut.

Ne kompleksitetin e tij, shock-u eshte çrregullim progresiv, qe po nuk u trajtua me nderhyrje terapeutike energjike qe ne fillim, vazhdon ta perkeqesoje kolapsin hemodinamik dhe çrregullon proceset metabolike, qe behen gjithnje e më shume te renda. Shock-u fillon si hipovolemi me hypotension kompensator, gjate nje sistole ventrikulare boshe, ne gjendje vazodilatimi periferik te manifestuar me grumbullimin e gjakut ne priferi dhe me paksimin e ndjeshem te vadtjes me gjak te organeve, qe ne keto rrethana vuajne nga hipoksia.

Shock-u si proces dinamik, zhvillohet ne disa stade evolutive, qe kane ecuri spirale në nje qark te mbyllur. Ne varesi te ecurise klinike mund te jete:

*Shock i vrullshem*, pacienti brenda disa oreve hyne ne shock te thelle, gjendje qe ndodh pas hemoragjive akute e masive, ose pas nje infarkti te miokardit me demtime te shtrira mbi 40 % te paretit te ventrikulit te majte, te cilat shprehen me hipovolemi te rende e te shpejte. Pavaresisht nga ky manifestim dramatik, progresimi i shock-ut mund te shmanget ne se nderhyhet me mjekim te menjehershem dhe intensiv dhe atehere, jo te gjithë pacientet vdesin.

*Shock i lehte*, verifikohet pas nje hemoragjije akute me humbje rreth 10 % te vellimit normal te gjakut, ku mekanizmat kompensues mbajne ende nje vadtje te mjaftushme te indeve dhe organeve, çka lehteson permiresimin e volemise, ne se nderhyhet shpejt me terapi intensive reanimatore.

*Shock i rende*, zhvillohet shpejt dhe krijon gjendje te rende shendetesore te semurit. Ne keto raste nderhyrja terapeutike per te stabilizuar ekuilibrin hemodinamik dhe per te shmangur anoksine indore, mund te influencoje ne nderprejen e ecurise natyrale, por gjendja e pergjitheshme vazhdon te perkeqesohet nga



nderlikimet e renda të zhvilluara me pare. Vdekja nga shock-u i rende, shkaktohet nga efekti direkt i anoksise së përkthyeshme në organet me rendesi vitale, sidomos nga demtimet e truri.

*Ne gjendjet e shock-ut septik, patogjeneza është e veçantë, pasi nuk fillon me hipovolemi. Duhet rikujtuar se shock-u septik çon në vdekje 25 - 50 % të rasteve dhe përfaqëson shkakun e parë të vdekjes në repartet e terapi intensive.*

Në rreth 70 % e rasteve, shocku septik provokohet nga bacilet gram-negative, që veprojnë me endotoksinat, të cilat janë polisaharide të paretit (LPS), të çliruara nga degradimi i paretit të baktereve gjatë një përgjigjeje inflamatorë. LPS formohen nga një berthamë acidësh yndyrore toksike (lipide A), që vishet me një kompleks polisaharidik (antigeni O), i cili është tipik për çdo specie bakteri.

Demtimet qelizore dhe pasojat hemodinamike, që shfaqen në shock-un septik, prodhohen nga LPS, të cilat sulmojnë proteinat qarkulluese, me të cilat formojnë një kompleks, që shkon e lidhet me receptoret e sipërfaqes (CD14) të qelizave endoteliale dhe në vazhdim lidhet me një proteinë tejçuese të sinjaleve (TLR4). Sinjalet e proteinës TLR4, nëpërmjet reduktimit të sintezës të TFPI dhe të trombomodulines, i aktivizojnë qelizat endoteliale dhe leukocitet të cilët çlirojnë mediatorët citokinike, pakesojnë aktivitetin antikoagulant normal dhe së bashku thellojnë gjendjen patologjike. Në këtë mënyrë vazhdon demtimi toksik i membranës të qelizave endoteliale, që thellohet duke u shoqëruar me prishjen e proceseve të koagulimit.

Aktivizimi i receptoreve në mononuklearet, shprehet me prodhimin dhe çlirimin e citokinave të fuqishme si TNF dhe IL-1, të cilat nga një anë e shtyjnë sistemin imunitar të eliminonjë bakteriet, nga ana tjetër krijojnë efekte dytesore, dhe demtime të renda, deri në shock fatal.

Kur LPS janë në përqendrim të vogël, ato aktivizojnë monocitet, makrofaget dhe faktorët e komplementit serik si C5a dhe C3a. Në këtë terren të lënduar, trombocitet e demtuara lëshojnë përberesit vazomotorë si histamina, serotonina, TxA2 dhe aktivizojnë sistemin kinina-kalikreina.

Fagocitet mononukleare i përgjigjen LPS me prodhimin e TNF, IL-1, IL-6, si dhe të kemiokinave. Pra, citokinat do të nxisin përgjigjen imunitare akute lokale, për të përmirësuar infeksionin.

Kur LPS janë në vlera të larta, atëherë shtohen citokinat TNF dhe IL-1, duke u shprehur me efekte sistematike, shfaqjen e etheve dhe në vazhdim, nga pakesimi i TFPI dhe i trombomodulines, prishet bilanci i vargut të faktorëve të koagulimit, shfaqen trombet, që nxisin koagulimin intravaskular të disiminuar.

Në përqendrim me të larta të LPS, ndodh shprehja e plotë e shock-ut septik, ku citokinat e shtuara, provokojnë së bashku: vazodilatim sistematik, ulje të aktivitetit tkurës të qelizave miokardiale, aktivizojnë qelizat endoteliale, që favorizojnë ngjitjen e leukociteve në kapilaret e septeve alveolare në pulmone, ndërsa me aktivizimin e sistemit të koagulimit, arrihet kulmi i demtimeve me zhvillimin e koagulimit intravaskular të diseminuar. Vetëm pasi janë çliruar mediatorët e fuqishëm ndodh vazodilatimi arteriolar, me pasoje grumbullimin në periferi të gjakut e shfaqjen e hipovolemisë.

Si shihet, në fazën e parë të shock-ut bakterial, ndodh demtimi toksik dhe difuz i qelizave endoteliale, ndërsa vazodilatimi vjen në një çast të dytë nga efekti i mediatorëve, që shprehet me rritje të transudacionit dhe të eksudacionit të lengjeve, krijon dizekuilibër elektrolitik, të pasuara me hipovolemi dhe anoksi indore. Karakteristikat e ecurisë progresive, fillimi me hipovolemi dhe vazhdimi me nderlikimet e tjera, që shpërthejnë njëri pas tjetrit, deshmojnë se ecuria natyrale e shock-ut kalon në disa faza:



### **Faza e hipotensionit kompensues - "shock-u i hershem".**

Kur nje mjek klinicist ndodhet para nje te semuri ne gjendje shock-u, akti i pare i nderhyrjes qe duhet te kryes eshte korigjimi i shpejte i hipovolemise. Ky argument konfirmon faktin se ne themel te mekanizmave fiziopatogenetike te kesaj sindrome eshte hipovolemia e pakesimi brutal vellimit te gjakut qarkullues.

Pavaresisht nga shkaku, vete hipovolemia aktivizon mekanizmat reflektore per te kompensuar gjendjen, kesisoj organizmi i pergjigjet hipovolemise me rritje te frekuences se zemres dhe me nje ngushtim difuz te shtratis vaskular periferik, sidomos te arteriolave prekapilare e te venulave postkapi-are. Ky vazongushtim ndermjetesohet nga noradrenalina, qe vepron ne mbaresat simpatike dhe nga adrenalina e çliruar nga gjendrrat suprarenale.

Efekti vazongushtues difuz manifestohet ne lekure dhe ne muskujt e skeletit, qe influencojne ne spostimin e gjakut ne organe te tjera, sidomos ne tru e ne zemer. Vazat e gjakut te trurit jane te privuar nga inervimi simpatik, pra nuk ngushtohen, po keshtu dhe vazat e zemres edhe pse jane te pasura me lidhje simpatike, prandaj ato e pranojne kete mbingarkese me gjak. Ne kete suate, hipovolemia nxit aksin renine-angiotenzine-aldosteron, qe thellon vazongushtimin periferik e gradualisht kerkon te ristabilizojë vellimin e gjakut nepermjet retensionit te sodiumit dhe te ujit. Ne kete faze, funksionet e organeve vitale ende nuk jane prekur seriozisht dhe ne se nderhyhet me mjekim intensiv mund te nderpritet shock-u.

### **Faza e progresimit - hipoperfuzioni i indeve.**

Kur nuk korigjohet gjendja e hipovolemise, deficieti vellimor i gjakut qarkullues shkakton hipoperfuzion dhe anoksi indore. Mungesa e oksigjenit i shtyne qelizat te aktivizojne glikolizen anaerobike, kesisoj piruvati i formuar nga metabolizmi i glikogenit dhe i glukozes, prodhon laktat, qe eshte pergjepergjegjes per acidozen indore. Ne kete faze (nderhyne melçia), pakesimi i gjakut dhe çrregullimi i klirensit te laktatit, ndikojne ne zhvillimin e metejshem te acidozes, qe eshte shprehje tipike e metabolizmit te ndryshuar, ne te gjitha format e shock-ut me zhvillim te plote.

Me progresimin e hipoksise indore, thellohet acidoza, ulet pH indor. Shtimi i joneve te hidrogjenit, paralizon tonin vaskular e per rrjedhoje arteriolat zgjerohen ose me sakte nuk e kontrollojne aktivitetin e tyre vazomotor, ndersa venulat mbeten te ngushtuara, ashtu si u trasheguan nga faza pararendese. Nga keto ndryshime vaskulare, ndodh grumbullimi i gjakut ne shtratin arteriolar e kapilar, qe rritet dhe nga ngushtimi i venulave, te cilat e kane ulur aftesine drenuese te sistemit venoz ne te gjitha organet. Nga ana tjeter, rritja e presionit hidrostatik ne rrjetin kapilar shton transudacionin dhe eksudacionin e lengjeve plazmatike, qe fillojne te mbushin intersticiumin indor (edema), duke e thelluar me tej gjendjen e hipovolemise. Nderthurja e ketyre mekanizmave e perkeqeson dhe e thellon hipovolemine ekzistuese, duke u shoqeruar me demtime ne organet vitale si ne tru, ne zemer, ne mushkeri e ne veshka, qe vuajne gjendjen e hypoperfuzionit.

### **Faza e demtimeve te pakthyeslun: demtimi i organeve.**

Hypoperfuzioni dhe hypoksia indore jane te rikthyeshme deri ne nje fare pike te ecurise se shock-ut, por me progresimin e rendimin e demtimeve, ato behen te pakthyeshme. Vazhdimi i anoksise qelizore e trondit sistemin e membranave dhe proceset transportues qelizore, çka çon ne prishje te integritetit e thellimin e demtimit te mitokondreve. Rritja e permeabilitetit membranor, ben qe enzimat lizozomiale te derdhen ne citoplazem, ku demtojne rende organelat e qelizen ne teresi dhe ne kete terren te lenduar, shfaqet nekroza qelizore. Kjo dukuri, se bashku me ato pararendese, e rendojne gjendjen e shock-ut.



Aktivizimi i sistemit të koagulimit, nga dëmtimet endoteliale dhe aktivizimi i trombociteve, do të nderlikohen me zhvillimin e koagulimit intravaskular të disseminuar, gjendje tjetër e rënde që i mbishtohet shock-ut dhe që mund të bëhet vdekjeprurëse për pacientin.

Gjatë shock-ut të rënde, hypovolemia bëhet përgjegjëse e iskemisë permanente, që përfshinë të gjithë organet pa përjashtim, të cilët pesojnë një shembje të homeostazës. Në gjendjen e ishemie totale, shfaqet insuficienca kardiake akute, pankreasi ishemik çliron një polipeptid, që shtyp në mënyrë direkte funksionin e miokardit; ishemia e mukozës së tubit tretës krijon kushtet, që flora bakteriale intestinale, të hyjë në ciklin anaerobik e të çlirojnë endotoksinat, duke shtuar një gjendje të re shock-u endotoksik, që e përkeqëson gjendjen e përgjithshme. Në këtë terren të rënde hypovolemie, veshkat ishemike pesojnë nekroze tubulare akute (NTA), insuficienca renale akute (IRA), që e rëndojnë gjendjen e dizekuilibrimit hidroelektrolitik dhe shocku bëhet i pakthyeshmë dhe i sëmurë vdes.

### 3.8.3. Morfologjia.

Nga pikpamja anatomopatologjike, dëmtimet organore në gjendjen e shock-ut nuk janë patognomonike, pasi shprehin karakteristikat e përgjithshme të dëmtimeve nga anoksia dhe nga metabolizmi i ndryshuar. Gjatë shock-ut goditen rëndë të gjitha organet, por kercinimi për jetën ndodh kur dëmtohen rëndë truri, zemra, mushkerite dhe veshkat. Edhe pse jo të kësaj rëndësie, dëmtimet, nuk i kursejnë dhe organet e tjera si traktin gastrointestinal, mëlçinë etj.

Nekroza subendokardiale

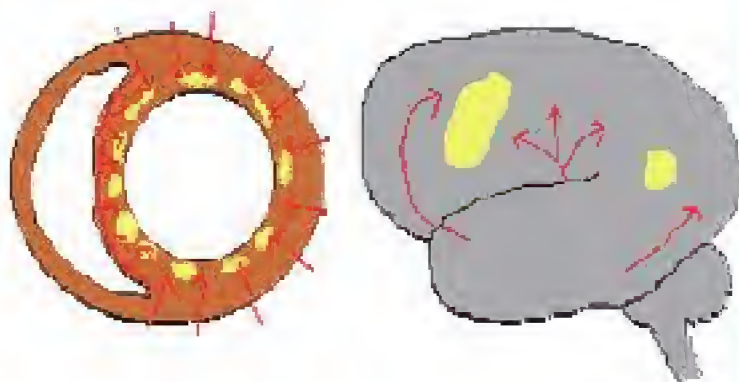


Fig. 3. 41. Paraqitja sistematike e dëmtimeve në zemër dhe në tru gjatë shock-ut.

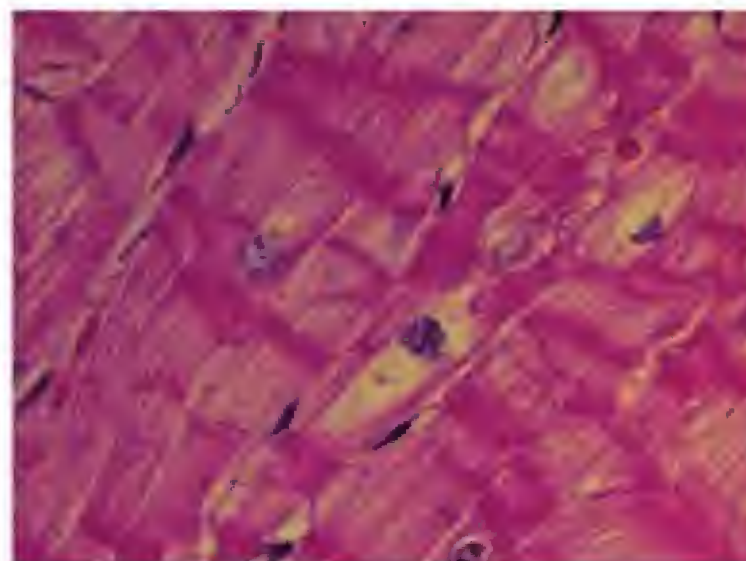


Fig. 3. 42. Nekroza e bandave të kontraksionit në qelizat miokardiale.

**Truri,** goditet rëndë e peson dëmtime të përmbledhura në termin "*encefalopatia ishemike*", që shpesh bëhet shkak i vdekjes të sëmurit. Lëndimi i trurit nga shock-u, lidhet me ndjeshmërinë e lartë të qelizave nervore ndaj mungesës të oksigjenit. Çrregullimet hemodinamike të shock-ut, të shprehura me hypovolemi e hypoksi, provokojnë vuajtje të dëmtimeve të rënda të qelizave nervore, të cilat mikroskopikisht janë të rrudhura dhe të palosura, kanë berthamë piknotike nga dizintegrimi i kromatinës dhe të lëndës së Nils; citoplazma shpreh një eozinofili të theksuar me shembelltyrë të kuqe tipike, për çka i kanë quajtur dhe neuronet e kuq. Vuajtja ishemike përfshinë dhe veshjen mielike të fibrave nervore, e cila peson keputje e fragmentime, duke u shoqëruar me pakesim të dendrociteve dhe të qelizave astrocitare. Kur shfaqen këto modifikime, atëherë qeliza nervore ka pësuar dëmtime të pakthyeshme e konsiderohet e vdekur.

Në fazën fillestare dhe kur ishemia është e lehtë, truri peson nekroze të neuroneve të veçuar, ndërsa kur fluksi i gjakut pakesohet me shumë dhe ishemia është e zgjatur, dëmtimet bëhen difuze, të shprehura me nekroza të fresketa multiple të



qelizave nervore. Ne format e renda te shock-ut, iskemia dhe hypoksia lendojne koren e trurit, qe peson demtime nekrotike te pa kthyeshme, te shprehura kliniskisht me gjendjen kritike te dekortikimit cerebral dhe vdekje e shpejte te semurit.

**Zemra**, goditet e lendohet nga te gjitha format e shock-ut, duke u shprehur me dy tipa demtimesh: 1. nekroza subendokardiale (Fig. 3. 41) dhe hemoragjite subperikardiale; 2. me demtime zonale ose bandaturat miokardiale, ose nekroza e bandave te tkurrjes (Fig 3. 42). Nekrozat subendokardiale, te zhvilluara ne terren te iskemise se zgjatur, perfshijne fibra miokardiale te izoluara, e teritore te gjera, ku shkakton mikroinfarkte te shumte dhe infarkte ne shtresen subendokardiale. Demtimet hemoragjike jane te tipit te sufuzioneve hemoragjike nen perikard dhe ne interstic. Nekrozat e bandave te kontraksionit, shprehen me pamje bandash opake transversale te deformatuara ne brendesi te miocitit, te shtrira prane disqeve interkalare, te shoqeruara me shkurtim te sarkomerit, me fragmentim te strieve Z, me perdredhje te miofilamenteve dhe fshirje te mitokondreve nga disqet interkalare (Fig. 3. 42). Keto demtime nuk jane tipike per shock-un, pasi shihen dhe ne insuficiencen e koronareve, ne infarktin e miokardit, ne vdekjet nga fibrilacioni ventrikular etj.

**Mushkerite**, ndonese jane organe rezistente nga iskemia e mund t'i shpetojne tronditjes nga shock-u hipovolemik, ndersa ne shock-un nga sepsi bakterial dhe ne shock-un traumatik, demtimet jane evidente dhe perfaqesohen me kuadrin kompleks te "*shock-ut pulmonar*".

Demitimet e mushkerive jane difuze e perfshijne si qelizat endoteliale te kapilareve septal dhe qelizat e epitelit alveolar. Ne thelb te demtimeve eshte edema intersticiale e pasuar nga eksudacioni i lengjeve dhe i proteinave plazmatike, qe krijojne edeme alveolare dhe membrana hialine. Pneumocitet e rendit te pare jane teper te lendueshme nga hipoksia, per cka pesojne nje demtim nekrotik dhe deskuamim difuz, qe çon ne çveshjen e siperfaqes alveolare, qe perben substratin morfologjik te insuficiences respiratore. Humbja e qelizave alveolare çon ne humbjen e surfaktantit, gjendje kjo, qe me pas çon ne formim difuz te membranave hialine dhe zhvillimin e atelektazes pulmonare, qe se bashku me edemen dhe demtimet e tjera, krijojne te quajturin "sindroma respiratore e adultit" (SRA) (Fig. 3. 43) ose "demtimi alveolar difuz", ose sindroma e "pulmonit te forte".

**Veshkat**, jane organet e goditura ne menyre te perhereshme nga shocku, ku iskemia demton rende se pari epitelin e tubujve proksimale e ne vazhdim epitelin e tere nefronit, qe peson nekroza, me pasoje insuficiencen renale akute.

Demitimet nga iskemia emertohen Nekroza Tubulare Akute (NTA), qe dominohet nga nekroza e qelizave te epitelit tubular e shoqeruar me çarje te membranave bazale tubulare dhe me bllokimin e lumenit tubular nga prania e cilindrave proteinike homogjene (proteina specifike Tamm-Horsfall, e shoqeruar me hemoglobine, mioglobine e proteina te tjera plazmatike). Ky kuader morfologjik i emertuar "*veshka e shock-ut*", ne fakt nuk eshte demtim specifik, pasi shihet dhe ne disa semundje te tjera.

Demitimet tubulare shoqerohen me edeme intersticiale e grumbullim leukocitesh PMN ne vazat e drejta rreth tubujve. Ne format e lehta ose te moderuara te shock-ut, ne disa segmente te nefronit, ruhen grupe qelizash epiteliale dhe kur pacienti mbijeton, ato rigjenerohen dhe rikrijojne epitelin tubular. Ne format e renda te shock-ut, iskemia ne veshka shkakton nekroze difuze te kortikales (Fig. 3. 44), te shprehura me insuficiencen e rende te veshkave, qe shpesh perfundon me vdekjen e te semurit.

**Trakti gastrointestinal**, lendohet nga iskemia, e nderlikuar me demtime te karakterit hemoragjik, te shprehura ne trajten e sufuzioneve difuze mukozale e



submukozale, por ne rastet me iskemi te thelle, nuk mungojne nekrozat e mukozes, te shprehura me erozione difuze dhe me ulçera multiple akute ne stomak. Kjo gjendje demtimesh komplekse dhe jo specifike, nderlikohet me hemoragji, per çka emertohet dhe “gastroenteropatia hemoragjike”.

**Suprarenet**, jane gjenderrat endokrine me te demtuara, qe shprehin nje forme reaksioni ndaj te gjithë formave te stressit perfshi dhe pergjigjen ndaj stressit nga shocku. Me fillimin e hipovolemise, nisin dhe demtimet e suprarenëve, te shprehura me pakesim fokal te lipideve ne qelizat e shtreses kortikale. Keto qeliza marrin pamje kompakte, si rezultat i zhdukjes se vakuolave dhe shtimit te organelave citoplazmike, çka deshmon se qelizat e suprarenëve pergjigjen me aktivitet te larte funksional, me mobilizim te steroideve kunder stresit. Ky tip transformimi fillon ne brendesi te zones retikulare, me pas shtrihet lart dhe arrihet shtresen fqinje fashikulare.

Me thellimin e iskemise te suprarenëve, shfaqen nekrozat vatrore te qelizave kortikale, qe krijojne pamje luminale ose pseudolobulare, te shtrira deri ne brendesi te shtreses medullare. Hypovolemia dhe iskemia e indeve, jane stresse te fuqishem, prandaj suprarenet reagojne shpejt duke çliruar noradrenalinën dhe adrenalinën, qe zhvillojne vazongushtim te pergjithshem e kesisoj e thellojne me shume gjendjen e hipovolemise e te iskemise duke i renduar pasojat.

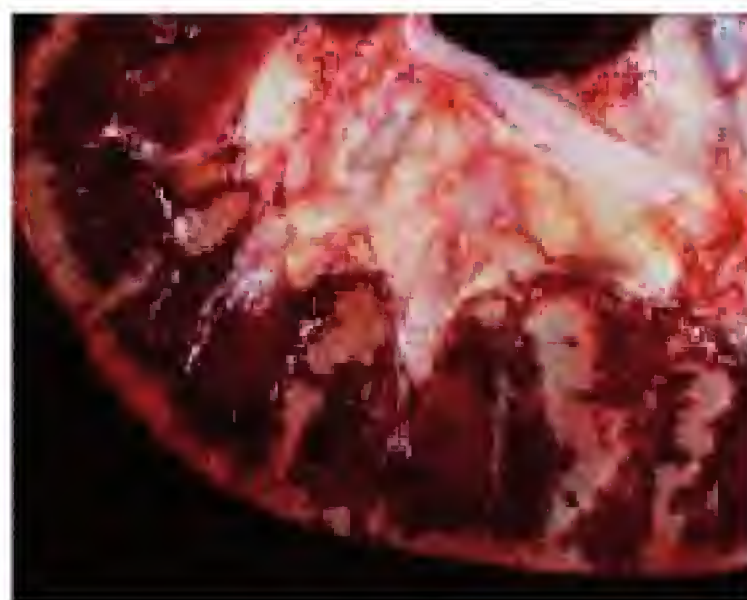
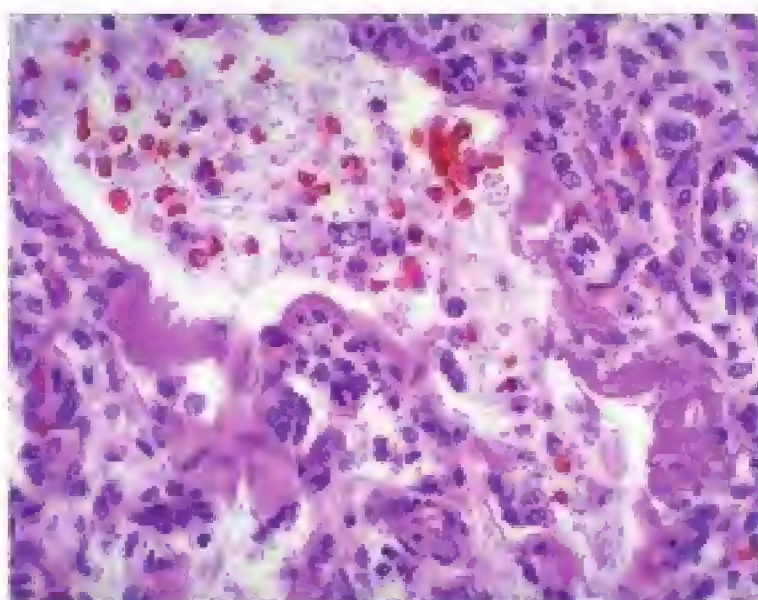


Fig. 3. 43 . Membrana hialine ne alveolat ne SRA.

Fig. 3. 44. Nekroza kortikale e veshkave.

**Melçia**, e goditur nga hipovolemia e shock-ut, peson demtime te shprehur me mbingarkese dhjamore te qelizave hepatike (shtohen trigliceridet), me e theksuar ne hepatocitet centrolobulare te trabekulit, qe ne forma te renda te shock-ut, pesojne dhe demtime nekrotike.

#### 3. 8. 4. Korelacione kliniko-morfologjike të shock-ut.

Kuadri morfologjik i demtimeve organore nga shock-u, tregon se qelizat kane nje diapazon te gjere tolerance ndaj anoksise, qe eshte nje periudhe kohe relativisht e shkurter ne dispozicion te mjekut per te vepruar, por qe eshte e gjate per te semurin, qe pret nderhyrje energjike, per te shmangur kalimin e demtimeve te rikthyeshme, ne demtime te pakthyeshme dhe fatale.

Demtimet organore ne shock, jane difuze, te renda e shprehen me shenja klinike dramatike, qe perfundojne me invaliditet per ata pak subjekte qe shpetojne me terapi te fuqishme reanimuese, por krijojne vdekshmeri te larte kur rastet mjekohen me vonese, e kur demtimet jane bere te pakthyeshme. Bazuar ne gravitetin e demtimeve dhe menyrave te shprehjes kliniko-biologjike, gjendja e shock-ut kalon ne disa faza te njepasnjeshme, qe po itrajtojme ne vazhdim.



**Kërcënimi fillestar**, lind ne rrethanat e gjendjeve të rënda mjekësore, kirurgjikale ose obstetrikale, që e kanë nxitur shock-un, i cili manifestohet vrullshëm e me klinike dramatike, ku kriza e fillimit rëndohet kur lëndohen truri dhe zemra. Kur i semuri nuk ka pësuar dëmtime të trurit dhe të zemrës, atëherë zhvillohet acidoza metabolike, që shprehet nga i semuri me vështirësi në frymëmarrje. Në këto situata, mushkerite rrisin punën e nevojshme për të mbajtur në nivel të mjaftueshëm oksigjenimin, duke provokuar të ashtuquajturin “sforcim pulmonar”.

I semuri që kapërcen gjendjen fillestare dhe mbijeton, me pas hyne në **fazën e problemeve klinike**, që mbizotërohet nga disfunksioni i veshkave. Kjo fazë mund të zhvillohet nga dita e 2<sup>o</sup> deri 6<sup>o</sup> dhe vazhdon disa javë, e shprehur me pakesim të vëllimit të urines (rënia e fluksit të gjakut renal) dhe nga zhvillimi i dëmtimeve të rënda nekrotike të epitelit tubular. Shenjat klinike në këto faze, shprehin mbingarkesën e organizmit me lengje, rritjen e përqendrimit plazmatik të kaliumit, si pasojë e acidozës dhe e uremisë. Është provuar se NTA është dëmtim i rikthyeshëm dhe nëse aplikohet një terapi e përshtatshme dhe eliminohet blloku renal, i semuri mund të shërohet.

**Faza e diurezes**, manifestohet me rritjen graduale e të qëndrueshme të vëllimit urinar, që arrijnë deri në 3 liter në ditë. Ky përmirësim i gjendjes të semurit është rrjedhojë e rigjenerimit të epitelit tubular, por çrregullimet funksionale të veshkave ende vazhdojnë, pasi nuk është korrigjuar dëzkuilibri hidroelektrolitik. Në këto faze të semurit rrezikojnë të pësoshin ndërlikime inflamatorë, që përfaqësojnë rreth 20 % të vdekjeve në rastet me nefrit tubular akut.

Pavaresisht nga problemet komplekse dhe të ndërlikuara morfopatogjentike, klinike e terapeutike, që përmban gjendja e shock-ut, një pjesë e të semurve arrijnë të mbijetojnë, nëse shkak, që e ka provokuar këto tronditje të rënda eliminohet, ose mbahet nën kontroll nga mjeku. Është vërtetuar se të semurit me shock hipovolemik (p.sh post hemoragjik), ose me shock-u neurogen kanë prognoze më të mira, ndërsa të semurit me shock endotoksik të shkaktuar nga bakterie gram-negative, për shkak të dëmtimeve të rënda dhe ndërlikimeve bashkeshoqëruese, kanë vdekshmëri të larta, që arrijnë deri në 75 % të rasteve.

Progresi i viteve të fundit, në njohjen e kompleksit të mekanizmave morfopatogjentike, që ndërhyjnë në zhvillimin e gjendjes së shock-ut, kanë orientuar aplikimin e një terapie të përshtatshme dhe intensive, që ka garantuar shërimin e një numeri të konsiderueshëm të semurësh dhe ulje të ndjeshme të vdekshmërisë.



#### 4. INFLAMACIONI (FLOGOSIS)

*“Pa inflamacionin, jeta do të ishte mundur, që në zanafillën e saj.”*

**Inflamacioni** (përflakja, maisja, pezmatimi), perkufizon kompleksin e reaksioneve komplekse, te perpunuara gjate evolucionit te specieve te gjalla, qe zhvillohen si aktivitete mbrojtese, pershtatese dhe reaguese te organizmit ne pergjigjie ndaj demtimeve ne nivelin e mikroqarkullimit e te indit bashkelidhor intersticial, qe shkaktohen nga agjente te ndryshem agresive.

Inflamacioni, ne organizmin e njeriut zhvillohet si dukuri e specializuar kunderpergjigjie e mbrojtese ndaj faktoreve demtues, duke u shprehur ne formen me te perfeksionuar, nderkohe qe ne speciet invertebrate, te privuar nga sistemi vaskular, ne organizmat njeqelizor dhe ne parazitet shumeqelizor, keto aftesi jane te konservuara ne format primitive te evolucionit si ne formen e fagocitozes, gellitjes dhe te tretjes te agjenteve demtues, apo neutralizimit te stimulit lendues nepermjet proceseve te pershtatjes e te riparimit.

Inflamacioni, si reaksion pergjigjie ndaj faktoreve demtues, nga nje ane sherben per ta izoluar dhe shkaterruar agjentin pergjegjes, kesoj ndez nje varg ngjarjesh mbrojtese te organizmit dhe nga ana tjeter nderhyne ta rindertoje e ta shërojë indin e demtuar. Pra pergjigjia inflamatore eshte e lidhur ngushtesisht me proceset e riparimit, qe nisin te shfaqen qe ne fazat e para te flogozes, por kompletohen vetem kur shkaktori eshte eliminuar.

Proçesi i riparimit te indit te demtuar, kryhet nepermjet rigjenerimit te plote te qelizave parenkimatoze (*restitutio ad integrum*), ose nepermjet zevendesimit te zonave te demtuara me ind fibrokonjuktival, por ndodh, qe te dy keto proçese te jene bashkshoqeruese. Ne disa raste, inflamacioni mund te shkaktojë demtime te pa kthyeshme, me pasoja te renda per shendetin, madje dhe per jeten e individit. Megjithate, duhet theksuar se pa inflamacionin, infeksionet ne organizmin te njeriut do te merrnin nje zhvillim shperthyes dhe te pakontrolluar, plaget nuk do te shëroheshin kurre, organet e lenduara do te kishin pamjen e nje plage purulente permanente dhe jeta do te ishte zhdukur gradualisht, qe ne fillimin e saj.

Proçeset inflamatore e riparuese dhe pse jane reaksione mbrojtese, mund te behen potencialisht te rrezikshem. Tentativa per te riparuar difektin indor mund te çojë ne formimin e cikatriceve deformuese dhe te agregimeve fibrotike, qe shkaktojnë demtime te renda strukturale e funksionale ne organe, ose ndodh, qe reaksionet inflamatore te nxisin reaksione imunitare te hipersensibilitetit, qe mund te rrezikojnë jeten e te semurit etj.

Nderprerja e inflamacionit dhe sherimi i demtimeve indore e organore te krijuara nga inflamacioni, eshte kompetence dhe pushtet i mjekut, i cili me njohuri shkencore, qe ka krijuar rreth natyres te proçeseve inflamatore, do te zgjedhi terapine më te sakte e nderhyrjen mjekesore me te mire, per te kuruar demtimet e per te sheruar te semurin. Gjithashtu, medikamenti i perdorur nga mjeku, duhet te veproje per te shtuar efektet bamirese te inflamacionit dhe njekohesisht duhet te kontrollohet per te shmangur pasojat destruktive te tij.

##### 4. 1. SHËNIME HISTORIKE PËR INFLAMACIONIN.

Inflamacioni, ka nje histori te gjate, te pasur me ngjarje e plot me argumenta, qe lidhen me semundjet, luftrat, plaget, epidemite shkaterruese, me sakrificat e shumta per te shpetuar dhe zgjatur jeten e njeriut, me perpiekie intensive per nje progres shkencor te mjekesise. Emertimi inflamacion, i dedikohet Hipokratit



(shek. IV para K), qe e konsideronte nje reaksion natyral te organizmit kunder agjenteve te jashtem, duke konfirmuar se: "*Ubi stimulus, ibi fluxus*". Edhe pse nuk ishte mjek, shkrimtari Cornelio Celsius (shek. I pas K), ishte i pari qe tregoj se "*Notae vero inflammationis sunt quatuor: rubor et tumor, cum dolore et calore*", duke pershkruar kater shenjat themelore makroskopike qe shprehin inflamacioni, te cilave me pas, Galeni i shtoi dhe shenjen e peste "*functio laesa*". John Hunter (1793) theksoi se inflamacioni nuk eshte semundje, por nje pergjigje specifike, qe kerkon te shpetoje organizmin e goditur nga agjenta dmtues. Virchow (1821-1902), formuloi konceptin e "*patologjise qelizore*", qe u be fundamentale per te kuptuar faktin se, proçeset morboze rrjedhin nga qelizat e semura. Julius Cohnheim (1839-1884), ka lene nje nga pershkrimet e para mikroskopike te proçesit inflamator, duke formuluar konceptet e vazodilatimit, te migrimit leukocitar dhe te edemes nga rritja e permeabilitetit vaskular. Ne 1892, Metchnikoff vrojtoj proçesin e fagocitozes dhe konkludoi se qellimi i inflamacionit eshte te çojë ne vatren e dmtuar fagocitet per te gëlltitur shkaktarin. Ne kete kohe behet e modes teoria e Behring dhe Kitarato, qe formuluan konceptin e nderhyrjes e faktoreve serik (humoral) per te neutralizuar agjentet dmtues, qe u konfirmua me vone nga Paul Erlich kur zbuloj antitruapat ne semundjet inflamatore. Bazuar ne teorine qelizore (fagocitoza) e humorale (antitruapat), Th. Lewis (1927), vertetoi se reaksioni vaskular shperthehet nga substanca kimike te aktivizuara lokalisht nga indet e dmtuara. Ky koncept do te perbeje themelin e zbulimeve te me pasme, qe identifikuan pranine e mediatoreve kimike ne inflamacion e qe çuan ne zbulimin e ilaçeve antiflogistike. Ne vitin 1940, Meking i emertoi keto faktore "mediatoret endogene" dhe identifikoj polipeptidet me vepirim aktiv farmakologjik. Barbaro, Zvaifleri (1966) dhe Benveniste (1972) zbuluan ne vatren inflamatore pranine e faktoreve aktivizues te trombociteve te prodhuar nga polinuklearet bazofil. Ne 1977 Pincard, identifikoj leukotrienet, derivate te acidit arakidonik, i cili gjate inflamacionit zberthehet, duke çliruar vargun e molekulave me efekte vazoaktive dhe pergjegjese per dmtimin e struktureve qelizore ne inflamacion.

#### 4. 2. NOMENKLATURA DHE KLASIFIKIMI I INFLAMACIONIT.

Termi inflamacion e ka origjinen nga latinishtja, qe do te thote *me u perflak*, i perdorur qe ne antikitet per te perkufizuar shenjat makroskopike te dmtimeve indore te skuqura e te nxehta (*rubor et calor*). Edhe sinonimi flogoza (greq. *Phlogosis* – *me i vënë flakën*), perdoret me te njetin kuptim kliniko-morfologjik. Nomenklatura e perdorur per te emertuar proçeset inflamatore ne organe eshte bazuar ne taksonomine klasike: perdoret emri i indit (latin ose grek) ose i organit te prekur nga inflamacioni, duke i shtuar prapashtesen - *itis*. Ne baze te ketyre kritereve, inflamacioni i stomakut emertohet - *gastritis*, i melçise - *hepatitis*, i miokardit - *miocarditis*, i trurit - *encefalitis* etj. Ne disa raste te veçanta nuk perdoret kjo terminologji, por nje variant i modifikuar dhe kesisoje inflamacioni i pulmoneve emertohet *pneumonia*, i tonsillave - *angina dhe tonsillitis*.

Ne nje numer inflamacionesh, per te perkufizuar disa veçori te shtrirjes topografike te dmtimeve ne organe, shtohen terma standarte ose parashtesa cilesuese si *para* (pranë) ne rastin e *paranefritis*, *peri* (rreth) ne rastin e *perihepatitis*, *pericarditis*. ose *endo* (brenda) per *endometritis*, *endocarditis* etj.

Proçesi inflamator mund te nisi ne menyre te menjehershme e te zhvillohet me ecuri te shpejte, per çka eshte emertuar *inflamacioni akut*, por mund te jete dhe i ngadalte, i zgjatur, me dmtime qe mbeten per kohe te gjate, çka kane dik-



tuar te emertohen *inflamacione kronike*. Klasifikimi ne forma akute e kronike te inflamacionit bazohet ne kriteret kohore dhe ne substancat morfologjike.

**Inflamacioni akut**, ne sensin kohor shprehet me fillim te vrullshem, qe zgjat relativisht pak dhe brenda kesaj kohe arrihet graden me te larte te intensitetit te shprehjes, por qe shuhet relativisht shpejt, brenda disa orëve, madje ne disa dite.

Ne plan morfologjik, inflamacioni akut shprehet me tre komponente kryesore: *a. angioflogoza*, nis me vazodilatinin e zhvillimin e hiperemise; *b. modifikimet mikrovaskulare te shoqeruara me fenomene intensive eksudative*, qe çojne ne dalje te lengjeve e proteinave plazmatike (edema); *c. migrimi i elementeve qelizor me prejardhje nga gjaku*, kryesisht leukocyte neutrofile.

Demtmet ne inflamacionin akut, pavaresisht nga natyra e shkaktarit, perfaqesohen me pergjigjie stereotipe nga indet. Fizionomia e inflamacionit akut eshte uniforme, por intensiteti i demtimeve dhe zgjatja e reaksionit percaktohet me teper nga ashpersia e veprimit te shkaktarit, se sa nga aftesia reaktive e indit te goditur. Demtimet e grades se lehte prodhohen nga pergjigjie te zgjatura dhe intensive, te zhvilluara ne persona fizikisht delikate ashtu dhe ne persona me fizik te zhvilluar, qe bien prë e nje ataku virulent, si p.sh ne rastet e epidemise se fruthit, kur subjektet nuk jane te vaksinuar. Ne varesi te demtimeve te provokuara nga shkaktri dhe te aftesise se reagimit te faktoreve mbrojtës te organizmit, inflamacioni akut mund te jete i lokalizuar ne vendin ku nis, por mund te provokojë dhe pergjigjie sistemike ose te gjeneralizuara.

**Inflamacioni kronik**, perfaqesohet me demtime, qe zgjasin ne kohe, me ecuri te qendrueshme me muaj dhe vite, ndersa ne planin morfologjik, demtimet jane histiovaskulare, me mbizoterim te qelizave mononukleare me origjine hematike dhe te makrofageve indore, te shoqeruara me proliferim te vazave te vogla te gjakut dhe te indit bashkelidhes intersticial, qe behet perberes intensiv i vates inflamatore. Substrati morfologjik i inflamacioneve kronike eshte heterogen, i mbizoteruar nga proceset proliferative e ne nje pjese te rasteve edhe nga prania e faktoreve etiologjike, qe modifikohen ne ecurine e lezioneve histologjike, duke u bere teper te ndryshueshem.

Demtmet inflamatore akute, ne nje periudhe te caktuar kohe, jane te destinuara te sherohen (restitutio ad integrum), por mund te shnderrohen dhe ne demtime cikatricele. Ne raste te tjera, prania e faktorit etiologjik dhe mungesa e efencies te mekanizmave te pergjigjies angioflogjistike, çojne ne kronicizimin e procesit inflamator akut. Megjithate nuk duhet te harrojme se ne shumicen e rasteve inflamacioni kronik shfaqet si i tille qe ne fillim, çka do te thote se nuk paraprihet nga asnje lloj inflamacioni akut, por fillon me demtime kronike. Raste te tilla jane hepatitet kronike dhe glomerulonefritet kronike, ku mbizoterojne demtimet proliferative qe ne fillimin e semundjes dhe kane ecuri klinike kronike. Ne aspektin etiologjik, shumica e inflamacioneve kronike shkaktohen nga nje faktor patogenetik, qe eshte specifik e pergjegjes per nje semundje te vetme, si ndodh me bacilin e Koch (shkakton vetem semundjen e tuberkulozit) etj. Selite ku zhvillohet, terreni ku nisin e vazhdojne proceset inflamatore, perberesit e reaksionit inflamator, mund t'i katalogojme ne dy grupe: *a. sistemi vaskular i mikroqarkullimit* dhe *b. indi bashkelidhes intersticial*.

Inflamacioni zhvillohet ne nje terren te pasur me qeliza (fig 4. 1), qe jane me origjine mezenkimale (fibroblasti, mastocelula etj.), si dhe me origjine nga gjaku (grupi i leukocyteve neutrofile, eosinofile, basofile); qelizat mononukleare (monocyte, limfocite, trombocite), pra nje ushtri e vertete qelizash, qe pasi braktisin lumenin vaskular, zbresin ne vaten inflamatore per te drejtuar nje varg fenomenesh, qe i ndezin ose i shuajne proceset inflamatore. Ne terrenin e lenduar nga



flogosis, marrin pjese aktive dhe elemente extraqelizore mezenkimal si kolageni, fibrat elastike; shtroja intersticiuale, lenda e pafiguruar (proteoglikani, fibronektina, laminina etj.); uji e elektrolitet extraqelizore dhe plazma e gjakut, qe del nga vazat dhe permbyt vatren inflamatore, ku derdh nje mori elementesh bioaktive (faktoret e komplementit serik, faktoret e koagulimit, mediatorët e gatshëm etj), te cilet luajne rol aktiv ne edemen e ne proceset e te nderlikuara te inflamacionit.

### KOMPONENTET E INFLAMACIONIT

QELIZAT E INDIT BASHKËLIDHËS	⇒	Mastecells, Makrofagu, Fibroblasti
SHTROJA E INDIT BASHKËLIDHËS	⇒	Fibra kolagene dhe elastike, proteoglikanet, membranat bazale.
VAZAT E GJAKUT	⇒	Mikroqarkullimi, qelizat endoteliale.
ELEMENTET QELIZORË TË GJAKUT	⇒	Neutrofili, Bazofili, Eozinofili, Monociti, Limfociti, Trombocitet,
PROTEINAT E TRETËSHME	⇒	Faktoret e komplementit serik, sistemi i kininave, elementet e koagulimit, mediator te gatshëm dhe te sintetizuar rishtas etj

Fig. 4. 1. Skema e elementeve qe perfshihen ne proceset e inflamacionit.

### 4.3. INFLAMACIONI AKUT

Faktoret patogenë, pergjegjes, per lindjen dhe zhvillimin e inflamacionit akut jane te shumte e te llojeve te ndryshëm, por pavaresisht nga natyra, te gjithë kane disa cilesi te perbashketa, veprojne dhe demtojne strukturat indore, duke shperthyer nje varg pergjigjiesh e reaksionesh zinxhire, si nga qelizat dhe nga rrjeti vaskular i mikroqarkullimit dhe nga elementet strukturale intersticiuale. Moria e agjenteve, qe shkaktojne inflamacionin akut, klasifikohet ne tre grupe baze:

- agjente mikrobiologjike (bakterie, viruse, mykna, parazite);
  - agjenta imunitar (faktore biologjike, qe nxisin reaksione imunitare);
  - agjenta jo infektive ku perfshihen ato me natyre fizike (traumat, temperaturat e larta, temperaturat shume te ulta, korenti elektrik, radiacioni jonizues etj);
- agjenta me natyre kimike (acide, baza, minerale, toksina ekzogjene dhe endogene).

Pavaresisht nga natyra e shkaketarit, qe nxit pergjigjen inflamatore akute, demtimet indore jane uniforme dhe manifestohen me nje kuader morfologjik tipik, qe shpreh mekanizmat themelore, qe nderhyjne ne zhvillimin e ketij procesi kompleks. Para se te pershkruajme ngjarjet specifike, qe ngaterrohen ne nxitjen e zhvillimin e inflamacionit akut, do te komentojne disa terma qe tipizojne proceset inflamatore.

**Eksudati.** Lengjet, proteinat plazmatike dhe qelizat e gjakut qe dalin nga rrjeti vakular, per te pushtuar indin intersticial te organit ose kavitetet natyrale te organizmit, ne teresine e tyre perfaqesojne nje komponent te rendesishëm te inflamacionit akut, qe per origjinen specifike dhe mekanizmin e formimit perkufizohet



*eksudati inflamator*. Kur eksudati inflamator është i pasur me leukocite, me koloni bakteriale, me detrite qelizash parenkimale dhe me enzima lizozomiale, që shkaktojnë proteolizën e krijojnë viskozitet të eksudatit, atëherë eksudati emërohet *qelbi (pus)* ose *eksudat purulent*.

***Edema inflamatore***. Shkaktaret e inflamacionit, në stadi fillestar të veprimit në inde, provokojnë hiperni vaskulare (inflamatore), që favorizon daljen nga enet e gjakut të lengjeve, të cilët derdhen në indin intersticial duke shkaktuar fenomenet e edemes, që është emërtuar edema inflamatore, për ta diferencuar nga format e tjera të edemes që zhvillohen në terrenin e një hipernie neuroreflektore ose stazike.

Keto koncepte morfologjike dhe të tjera që do të trajtojmë në vazhdim, justifikojnë simptomatologjinë klinike lokale që përshkruanin klasiket në perkufizimin e lezioneve inflamatore, me pesë terma të thjeshta: *tumor, rubor, calor, dolor dhe functio lesa*, por që në të vërtetë çdo njeri ka një substrat biokimik dhe morfologjik të veçantë, që vlen të trajtohet.

#### 4. 3. 1. Modifikimet vaskulare.

Përfshijnë teresinë e demtimeve të zhvilluara në shtratin mikroqarkullues, të shprehura me modifikime të kalibrit të vazës, në trajtat e vazongushtimit dhe të vazozgjerimit, me pasoje ndryshimin e rrjedhës së gjakut. Modifikimet vaskulare shfaqen menjëherë sapo ka nisur demtimi dhe zhvillohen me shpejtësi të ndryshme, në varësi me gravitetin e demtimeve indore, që janë dinamike e ndjekin një rrugë të përcaktuar si më poshtë:

***Vazongushtimi tranzitor i arteriolave***. Është ngjarja e parë, që përfaqëson një fazë jetëshkurter të shprehur me ngushtim të arteriolave prekapilare. Është fenomen i paqendrueshëm, i lidhur me veprimin e shkaktarit. Mekanizmi i vazongushtimit mund të jetë neuroreflektor, ose nga veprimi i katekolaminave, që çlirohen prej mbaresave nervore simpatike, si dhe nga mediatorët bioaktivë të çliruar nga qelizat e stromës indore dhe të atyre të ardhur nga gjaku.

***Vazozgjerimi***. Është ngjarja pasuese e vazongushtimit, që prek në mënyrë të zgjedhur arterioalat dhe venulat, që zgjerohehen e në vazhdim shoqërohen me hapjen e kapilareve rezerve e kështu bashku, kontribuojnë në rritjen e vëllimit të shtratit mikroqarkullues, çka çon në shtimin e masës së gjakut në keto nivele (*hiperemia*). Ky demtim vaskular, që karakterizon hiperemine inflamatore të indit, është shprehje e hereshme e modifikimeve hemodinamike në inflamacionet akute, që klinikisht shfaqen me skuqje (*rubor*) dhe rritjen e temperaturës të indit (*calor*). Kjo lloj hiperemie mund të jetë e mjaftueshme për të provokuar fillimin e transudacionit të lengjeve të varfëra me proteina, që pasi grumbullohen, do të krijojnë enjtjen e hapsirave perivaskulare.

Mekanizmi i zhvillimit të hiperemisë është kompleks. Me që përfshinë dhe pjesë të mikroqarkullimit, që janë të privuara nga inervimi, atëherë mendohet se zhvillohet kryesisht nga veprimi i mediatorëve kimikë (histamina, serotonina etj.), që çlirohen nga shkaktari dhe nga veprimi i kataboliteve të grumbulluara në vatren hypoksike, ku është ulur ndjeshëm prania e O<sub>2</sub> dhe është shtuar CO<sub>2</sub>, e kanë filluar të shfaqen çrregullimet jonike.

***Rritja e permeabilitetit të parët vaskular e ngadalsimi i fluksit të gjakut***. Në 15 - 30 minutat e para, vazozgjerimi i mikroqarkullimit arrinë intensitet të lartë, duke u shprehur me stazë, rritje të permeabilitetit të shtratit vaskular dhe derdhen në indet perivaskulare të lengjeve të pasura me proteina. Zbrazja nga gjaku i pjesës së lengeshme, krijon paketimin e eritrociteve në brendësi të vazës, duke u shoqëruar me rritje të viskozitetit e ngadalsim të shpejtësisë së rrjedhës së



gjakut (*hiperemia pasive*), deri ne ndalimin (*staza, kongjestioni*), qe pershpjetojne ritmet e rritjes te permeabilitetit vaskular dhe daljen e eksudatit.

**Margjinacioni leukocitar.** Vazozgjerimi, staza, rritja e viskozitetit te gjakut, shkaktojne prishjen e rrjedhes laminare te fluksit te gjakut, qe shprehet me orientim periferik te leukocyteve, qe rreshqasin mbi siperfaqen e endotelit. Ky proces i emertuar margjinacioni leukocitar, favorizon fillimisht ngjitjen e perkoheshme dhe saldimin e leukocyteve mbi qelizen endoteliale, qe me pas kalojne permes paretit vaskular dhe migrojne ne hapsiren ekstravaskulare.

#### 4.3.2. Rritja e permeabilitetit vaskular.

Dukurite e vazodilatimit ne nivelin e mikroqarkullimit, perkojne me segmentet vaskulare ku kryhet shkembimi i oksigjenit dhe i lendeve ushqyese ndermjet gjakut dhe qelizave parenkimale dhe stromen e indit. Vazodilatimi dhe staza, rrisin presionin hidrostatik intravazal dhe presionin osmotik intersticial, e ulin presionin hidrostatik intersticial, duke u shprehur me hipoksi indore e rritje te permeabilitetit kapilar, qe fillimisht krijon djersitje te lengjeve plazmatike me pak proteina (transudati), por me rendimin e demtimeve, rritet permeabiliteti i vazave te gjakut, duke u shprehur me shtim te intensitetit te derdhjes se lengjeve me permbajtje te larte proteinash (eksudati), i konkretizuar me formimin e edemes inflamatore akute te indit.

Mekanizmi i edemes, per aq sa duket i thjeshte, po aq eshte i nderlikuar. Normalisht, shkembimi i lengjeve dhe i lendeve te tjera ndermjet gjakut e indit, varet nga integriteti i endotelit vaskular e ne veçanti nga integriteti i kapilareve.

Endoteli i kapilareve eshte i ndertuar nga nje shtrese qelizash endoteliale te mbeshtetura mbi membranen bazale, te vendosur ne menyre te tille, qe lejojne shkembimin e lire e te shpejte te ujit dhe te molekulave te vogla, por pengon daljen e molekulave me peshe molekulare te madhe. Veshja endoteliale e arteriolave, vemulave dhe e shume kapilareve eshte e tipit ne vazhdimesi, me nje shtrese te panderprere qelizash me lidhjet nderqelizore te salduara ne menyre intime ndermjet tyre. Krahas ketij tipi ekziston dhe endoteli me dritarza, karakteristik per kapilaret e organeve endokrine, per intestin dhe glomerulin, ndersa endoteli i nderprere dhe i hapur ndeshet ne kapilaret sinusoidal te melçise, te shpenetkes e medulles se kockave. Normalisht, dalja e ujit dhe e molekulave te vogla hidrosolubile (permeabiliteti), realizohet nga te quajturat "pore te imëta", qe perfaqesojne kanaleza transendoteliale, qe ne mikroskop elektronik paraqiten ne trajte fshikzash mikropinocitoze te bashkuara mest tyre.

Gjate çrregullimeve hemodinamike, rritet dalja e lengjeve plazmatike drejt intersticit, çka shton aktivitetin e pinocitozes qelizore, e shoqeruar me shtim te permeabilitetit endotelial, qe rritet ne varesi te aktivizimit te pikave anionike ne siperfaqen e endotelit kapilar, proces qe lehteson transportin transendotelial te proteinave kationike. Nga ana tjeter, lidhjet nderqelizore, te njohura si struktura te paqendrueshme, zgjerohen nga veprimi i faktoreve biokimikë dhe fizikë.

Membrana bazale normalisht lejon transferimin e molekulave me dimensione te vogla, me peshe molekulare nen 40 kD, ndersa gjate inflamacionit, turbullimet hemodinamike dhe prania e mediatoreve kimikë, e rrisin permeabilitetin kapilar, duke çuar ne hapjen e lidhjeve nderqelizore, zgjerimin e hapsirave nderqelizor e shkriimitin e membranës bazale.

Rritja e permeabilitetit endotelial nuk eshte pasoje vetem e rritjes se presionit hidrostatik apo hemodinamik intravaskular, por zhvillohet dhe nga veprimi i lendeve vazoaktive (histamina, serotoninina etj), qe jane aktive ne fazat e para te inflamacionit, por dhe nga veprimi i substancave me veprim te zgjatur si kininat



plazmatike, prostaglandinat, faktoret e komplementit serik, qe instalohen ne fazat e voneshme, te cilat prishin lidhjet nderqelizore dhe lendojne si citoskeletin e qelizave endoteliale dhe skeletin e membranes bazale, kesisoj lehtesohet kalimi i proteinave plazmatike ne strome, duke krijuar edemen inflamator. Keto rrethana komplekse vaskulare, shoqerohen me migrimin e leukociteve polimorfomukleare, qe do te kontribuojne ne zhvillimin e eksudatit inflamator. Ne varesi te intensitetit te stimulit demtues dhe nderhyrjes se mediatoreve vazoaktiv, rritja e permeabilitetit vaskular ne inflamacion realizohet me tre modalitete:

***Pergjigjia imediate kalimtare.*** Fillon ne nje kohe me veprimin e nje nxitese inflamator me intensitet te dobet, arrine maksimumin e shfaqies brenda 5-10 minutash dhe zhduket pas 15-30 minuta. Ky proces perfshine vetem venulat, ku shprehet me zgjerimin e lidhjeve nderqelizore, me rritje te pershkueshmerise, ndersa kapilaret mbeten te pa ndryshuar.

Pergjigjia imediate – kalimtare eshte e shpejte, nxitet nga histamina dhe nga mediatoret e tjere bioaktive te inflamacionit si serotoninina e bradikinina, nga leukotrienet e substanca P etj. Kjo preference per histaminen, mendohet se lidhet me nje veçori te endotelit te venulave, qe ka perqendrimin me te madh te receptoreve per histaminen, ne krahasim me endotelin arteriolar e kapillar. Lidhja e mediatoreve me receptoret e histamines ne qelizen endoteliale, aktivizon nje sinjal intraqelizor, qe çon ne fosforilimin e proteinave te citoskeletit e te proteinave kontraktuese si miozines dhe aktines. Tkurrja e ketyre proteinave, e shtrydh qelizen endoteliale, e cila shkeput lidhjet nderqelizore dhe i largon qelizat njera nga tjetra. Grupi i citokinave si interleukina-1, TNF e interferoni- $\gamma$  e rrisin permeabilitetin vaskular, duke vepruar ne riorganizimin struktural te citoskeletit, qe i ben qelizat endoteliale te zgjerojne hapsirat nderqelizore. Ndersa histamina vepron menjehere, pergjigjia e qelizes endoteliale ndaj citokinave eshte e voneshme (4 – 6 ore) dhe zgjat ne kohe, mbi 24 ore.

***Përgjigjia e menjëherëshme e zgjatur.*** Zhvillohet nga veprimi i stimujve inflamatorë intensivë dhe perfshine ne teresi mikroqarkullimin (venulat, kapilaret e arteriolat), duke u nderlikuar me nekrozë te qelizave endoteliale. Rritja e permeabilitetit vaskular fillon vrullshem, demtimi vazhdon ne menyre te qendrueshme per disa dite, deri sa vazat e demtuara pesojne tromboza, ose nisin te riparohen. Demtimi nekrotik i qelizave endoteliale, e shton derdhjen e plazmes dhe te elementeve te figuruar te gjakut ne vatren inflamatore. Ne kete tip pergjigjie, nderhyrja e mediatoreve kimike eshte modeste dhe shtimi i permeabilitetit i dedikohet demtimit te qelizes endoteliale nga shkaktari. Kjo pergjigjie inflamatore shihet ne rastet me djegie te lekures.

***Pergjigjia e voneshme e zgjatur.*** Eshte pergjigjia me komune, qe fillon me vonese, por vazhdon me ore e madje me dite dhe ndeshet ne vazhdim te veprimit te stimujve termike te lehte ose te moderuar, nga rrezet X, rrezet ultraviolet, nga veprimi i toksinave bakteriale ose ne reaksionin e hipersensibilitetit te tipit IV (i vonuar). Ne fazen e voneshme, rritja e permeabilitetit perfshine si venulat dhe kapilaret e provokohet nga lendimi direkt i endotelit nga ana e stimulit fillestar, qe nxit e zhvillon inflamacionin e indit.

***Shtimi i daljes të lëngjeve dhe i proteinave nëpërmjet citoplazmes te qelizave endoteliale (transcitoza).*** Zhvillohet nepermjet citoplazmes te qelizave endoteliale, pikerisht nepermjet kanaleve te perbera nga aglomerate fshikezash dhe vakuolash te nderlidhura, qe emertohen organela veshikovakuola re, shume prej te cilave vendosen ne nivelin e nderlidhjeve nderqelizore. Dalja e lëngjeve ne kete menyre, shoqerohet me zgjerimin, madje me shtimin numerik te ketyre kanaleve. Disa mediatore, si faktori vaskular i rritjes te qelizave endoteliale (VE-



GF), ndofta dhe histamina e mediatore te tjere kimike, duket se shkaktojne zgjerim e shtim te numerit te ketyre kanaleve, duke favorizuar daljen e lengjeve e te qelizave te gjakut nga vazat. Faktori VEGF rrit permeabilitetin e vazave te neoformuara ne vatren inflamatore, çka justifikon edemen, qe shfaqet ne fazat pas inflamacionit.

#### 4.3.3. Faktorët qelizorë: eksudacioni leukocitar dhe fagocitoza.

Momenti kritik i inflamacionit eshte mberritja dhe grumbullimi i leukocyteve ne vatren inflamatore. Modifikimet e mikroqarkullimit dhe enjtja inflamatore, shoqerohen me infiltrimin me leukocyte te intersticit perivaskular, ku keto qeliza behen aktoret me rendesi ne pergjigjen inflamatore indore. Leukocitet e migrara, do te mobilizohen ne nje aktivitet te fuqishem kunder shkaktareve dhe ndaj demtimeve indore, keshtu ato gelltisin dhe tresin bakteriet, imunokomplekset e fragmentet e qelizave nekrotike, shkaterrojne enzimat etj. Ky multiaktivitet i leukocyteve, nga nje ane perfageson reaksion mbrojtese, por nga ana tjeter leukocitet pasi shkaterrohen (vetevraska enzimatike), leshojne ne vatren inflamatore enzimat, mediatoret kimike, radikalet e lira toksike, qe ne teresi i lendojne indet, duke u shprehur me zgjerimin e demtimeve inflamatore e kesisoj influencojne ne zgjatjen e proceseve inflamatore. Eksudacioni leukocitar realizohet nepermjet disa ngjarjeve, qe jeton leukociti me migrimin nga gjaku ne vatren inflamatore, qe jane: a. margjinacioni, b. ngjitja, c. migrimi, d. kemiotaksi, f. fagocitoza dhe tretja e shkaterrimi i produkteve te gelltitura, g. zbrazja e permbajtjes leukocitare ne ambientin ekstraqelizor te indit.

**Margjinacioni.** Emertohet dhe orientimi periferik i leukocyteve, qe shfaqet me prishjen e rrjedhes aksiale te elementeve te figuruar te gjakut gjate hipermise inflamatore, nga ku leukocitet shtyhen gjithnje e me shume ne periferi te fluksit te gjakut, deri sa arrijne te takojne dhe te rreshqasin duke u rrotulluar mbi endotelin e venulave, qe vishet me leukocyte. Ky fenomen emertohet "*tapetizimi leukocitar i endotelit*". Pasi rreshqasin mbi endotel, leukocitet me pas ndalen ne nje pike, ku ngjiten me endotelin. Proceset e margjinimit, rrotullimit dhe aderimit (ngjitja) te leukocyteve, ndermjetesohen nga molekulat e adezionit, qe jane te shprehura ne siperfaqen si te leukocyteve ashtu dhe te qelizave endoteliale.

Aderimi i dobet e kalimtarë gjatë rrotullimit, ndermjetesohet nga receptoret siperfaqesor, qe jane molekula te familjes te selektinave, te cilat si rregull mungojne ose jane pak te shprehura mbi qelizat endoteliale normale, por shprehen me nxitjen nga mediatoret specifike. Selektinat kane nje domen ekstraqelizor, qe ka aftesi te lidhet me disa tipe sheqernash si me E-selektinen (emertohet dhe ELAM-1), eshte e shprehur ne qelizen endoteliale, P-selektina (GMP-140) eshte e pranishme ne endotel dhe ne trombocyte, ndersa L-selektina ne siperfaqen e leukocyteve. P-selektina dhe E-selektina lidhin grupet sialike te disa glikoproteinave ne siperfaqen e qelizave endoteliale (GLYCAM-1 dhe CD34). Normalisht P-selektina ndodhet intraqelizore, ne nivelin e trupzave te Weibel-Palade te qelizave endoteliale, por disa minuta me vone, pasi ekspozohet ndaj histamines, trombine e trombocyteve te aktivizuara nga PAF, P-selektina hapet ne siperfaqen qelizore, duke lehtesuar lidhjen me leukocitin. Ne menyre analoge ndodh dhe me E-selektinen, e cila dhe pse eshte e pranishme ne endotelin normal, shfaqet e aktivizuar vetem pasi stimulohet nga mediatoret kimike si IL-1 dhe TNF.

**Ngjitja.** Kontakti i leukocyteve me qelizen endoteliale, favorizon ngjitjen e tyre mbi siperfaqen e qelizes endoteliale. Ky proces ndikohet nga nderveprimi i disa faktoreve aktivizues, qe ndodhen ne siperfaqen e leukocyteve e te qelizave endoteliale, si receptoret e aderences, qe jane molekula immuno-globulinike, qe



lidhen me integrinat e siperfaqes te leukocitit (LFA-1, MO-1, p150, p95). Molekulat ngjitjes te qelizave endoteliale jane te tipit ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) dhe VCAM (Vascular Cellular Adhesion Molecule), qe shfaqen ne siperfaqe te qelizave te stimuluar nga citokinat (TNF e IL-1) dhe nxisin shprehjen endoteliale te lidheses per integrinat si per VLA-4.

Integrinat kane vendosje transmembranore, shfaqen dhe gjate nderveprimit te qelizave me matriksin nderqelizor. Receptoret kryesor te integrinave per ICAM-1 jane LFA-1 (kompleksi CD11a/CD18), Mac-1 (CD11 b/CD 18), ndersa VCAM-1 lidhet me integrine VLA-4.

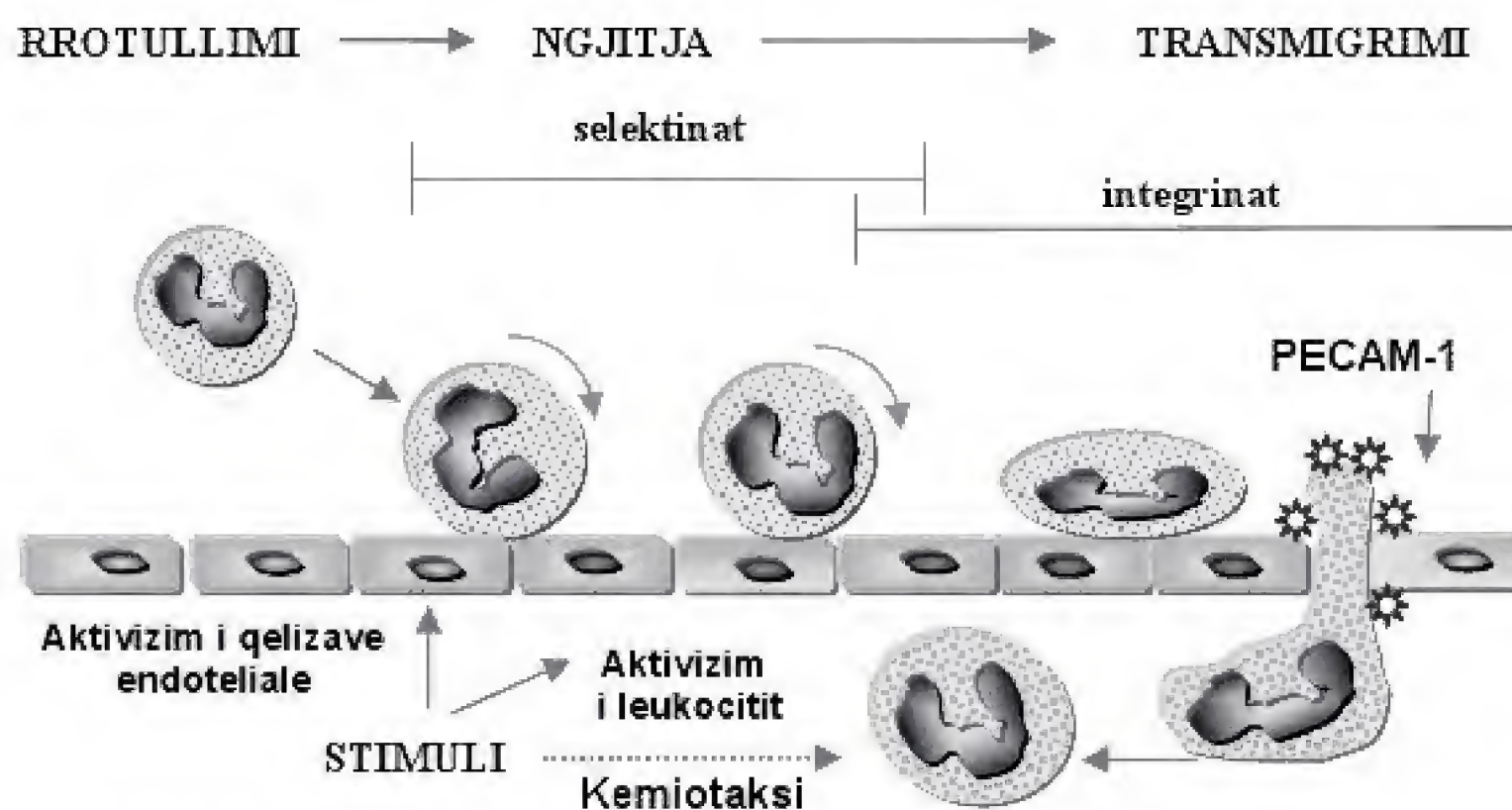


Fig. 4. 2. Paraqitja skematike e rrotullimit, ngjitjes dhe migrimit te leukocitit i terhequr nga faktoret kemiotaktik.

Ne leukocitet normale, integrinat shprehen ne membranen qelizore, por nuk veprojne me lidhesat e tyre ne se nuk aktivizohen nga faktoret kemiotaktike, si nga fraksionet e komplementit serik te aktivi-zuara (C5a), nga leukotrienet B4, PAF, trasferina etj. Edhe qeliza endoteliale i permbane receptoret e aderences ICAM dhe ELAM 1 (Endothelial cell Leucocyte Adhesion Molecule), me aftesi lidhese me heterodimeret CD11 dhe CD18 te leukocitit. Pas lidhjes leukocit-qelize, qe ndermjetesohet nga nderveprimi i LFA-1/Mac-1 me ICAM, ndodh migrimi apo diapedeza e leukocitit nepermjet lidhjeve nderqelizore te venulave. Ky proces kryhet me ndermjetesimi te mediatoreve te adezionit PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule) dhe CD31. Ne ngjitjen e leukocitit me qelizen endoteliale ne inflamacion, mund te influencojne dhe faktore te tjere si ngarkesa elektrike e siperfaqes qelizore, prania e joneve bivalente te Ca, Mn e Mg, qe bashkeveprojne dhe me proteinat adezive si te leukocitit dhe te qelizave endoteliale, duke ndikuar ne lehtesimin e ngjitjes ndermjet tyre.

**Migrimi.** I referohet procesit, gjate te cilit, leukocitet vagabonde dalin nga vaza e gjakut dhe arrijne ne vatrata perivaskulare te lenduara. Pasi eshte kapur e ngjitur me qelizen endoteliale, leukociti zgjat dhe i shtrine pseudopodet ndermjet lidhjeve nderqelizore, duke rreshqitur ndermjet dy qelizave endoteliale, ku do te leshoje enzimat lizozomiale, qe shkaktojne depolimerizim te membranave bazale e kesisoj me ndihmen e pseudopodeve dhe ne saje te aftesive plastike qe zoteron dhe me ndermjetesimi te mediatoreve te adezionit PECAM-1, e pershkon membranen dhe arratiset ne mjedisin perivaskular te lenuar (procesi i diapedesis).



Migrimi i leukocitit realizohet përmes paritit të venulave. Kjo levizje përfaqëson një proces aktiv e jo një shprehje pasive nga rritja e presionit hidrostatik të gjakut stazik. Leukociti e kalon paritit të venulës brenda 7 - 9 minuta dhe pasi del nga vaza, leviz në vatrën inflamatorë, ku vepron aktivisht kundër faktorëve dëmues. Krahas leukociteve, migrojnë dhe monocitet e limfocitet, të cilët përdorin të njëjtin mekanizëm të rrugës, por janë më të ngadalshëm gjatë levizjes transmuralë dhe arrijnë në vatrën inflamatorë më vonë.

Prania e qelizave të ndryshme në vatrën inflamatorë, varet nga kohezgjatja e dëmtimeve dhe nga tipi i stimulit. Në shumë inflamacione akute, në 24 orët e para mbizoterojnë leukocitet neutrofile, që zëvendësohen pas 24 - 48 orëve nga monocitet, që jetojnë më gjatë në inde. Migrimi i monociteve zgjat edhe pasi ka ndaluar ardhja e leukociteve neutrofile. Diferencat në praninë e këtyre dy grupeve qelizash, lidhen me faktin se faktorët kemiotaktikë për neutrofilet dhe për monocitet janë të veçantë dhe se aktivizohen në kohë të ndryshme të përgjigjes inflamatorë. Nga këto rregulla ka dhe përjashtime. Kështu neutrofilet mbizoterojnë në vatrën inflamatorë deri 2 - 4 ditë në infeksionet nga mikroorganizmat të tipit të pseudomonas, ndërsa në infeksionet virale, janë limfocitet që arrijnë të parët dhe që e dominojnë inflamacionin, ndërsa në infeksionet alergjike mbizoterojnë në vatrën inflamatorë leukocite eozinofile.

**Kemiotaksi.** Migrimi dëshmon se qelizat e gjakut, me levizjen aktive dhe një drejtimorë, i përgjigjen një stimuli ekstravazal, reagojnë ndaj një substance që i tërret të braktisin vazën, pra shkojnë për t'u takuar me një gradient të natyrës kimike, që i tërheq në vatrën inflamatorë. Mbi këto argumenta është bazuar përkufizimi i procesit kemiotaksis të leukociteve, të monociteve e të limfociteve, që i përgjigjen stimujve nxites me të njëjten mënyrë, me aktivitetin e diapedezës dhe migrimit.

Numeri i faktorëve kemiotaktikë është i konsiderueshëm e përmbledh substancat, që reagojnë direkt ose në mënyrë të tërthortë me elementet qelizore, duke aktivizuar sisteme të tjera të veçanta si faktorët e komplementit serik, citokinat e faktorët e koagulimit. Mediatorët me funksion kemiotaktik reagojnë sipas tipit të qelizës, disa aktivizojnë leukocitet, të tjerë vetëm monocitet, disa vetëm limfocitet, por ka nga ato, që veprojnë për disa grupe qelizash. Aktiviteti kemiotaktik zhvillohet nga lëndë ekzogjene dhe endogjene, që janë të pranishme në vatrën inflamatorë, ndër të cilat mund të rendisim:

- a. prodhime katabolike e të tretshme me origjinë bakteriale;
- b. perberes me natyrë polipeptidike të çliruara nga aktivizimi i sistemit polienzimatik plazmatik, si faktorët e komplementit serik (në veçanti C5a);
- c. produktet e shkatërrimit indor, prodhime që rrjedhin nga metabolizmi i rrugës lipooksigenike të acidit arakidonik (AA), sidomos leukotrieni B<sub>4</sub>;
- d. citokinat, sidomos familja e kemiokinave (interleukina 8 etj).

Ndër faktorët egzogjene me aktivitet kemiotaktik, më të shpeshtit janë ato me origjinë bakteriale, të izoluar në filtratet e mikroorganizmave si të stafilokokut të bardhë, stafilokokut të artë, të *Escherichia coli* etj. Disa nga këto substanca janë peptide me N-formilmetionin si aminoacid terminal, që zotëron aktivitet të dukshëm kemiotaktik për leukocitet neutrofile, ndërsa substancat me natyrë lipidike, ngjasojnë me prodhimet endogjene të lipooksigenazës të metabolizmit të acidit arakidonik. Pra, është i qartë mekanizmi si dhe pse leukociti "e sheh", e "njuh" dhe si i "përgjigjet" thirrjes, që i bëjnë substancat kemiotaktike.

**Prania e receptorëve specifikë.** Leukociti ka në membranën plazmatike rreth 65 mijë receptore specifike. Kur një porcion i vogël i vargut struktural të substancës kemiotaktike, formon lidhje me receptorin struktural specifik të lokalizuar



ne siperfaqen e leukocitit, formohet nje lidhje e shpejte ligando – receptor. Ne rast se mbi 20 % e receptoreve okupohet nga keto lidhje, atehere leukociti e rrit levizshmerine kazuale dhe ate kemiotaktike. Te gjithë agjentet kemiotaktik pasi lidhin receptoret specifik transmembranor, behen çifte me proteinen G (GPCR).

Sinjalet e ketyre receptoreve, e rekrutojne proteinen G, e cila aktivizon disa molekula vepruese, si fosfolipazen  $C\gamma$  ( $PLC\gamma$ ) ose fosfoinositol-3-kinaza ( $PI3K$ ) dhe proteinen tirozinëkinaza. Grupi  $PLC\gamma$  dhe  $PI3K$  veprojnë mbi fosfolipidet inositolike te membranes, duke prodhuar mesazheret dytesor lipidike, qe rrisin perqendrimin e kalciumit ne citosl e njekohesisht aktivizojne sasi te vogla te enzimes GTP-aza dhe kinaza te tjera, qe e polimerizojne aktinen.

Fillimi i bashkpunimit midis faktorit kemiotaktik dhe leukocitit, realizohet me ndermjetesi te receptoreve specifike per  $C5a$ , per leukotrienin  $B4$  dhe f-MLP (formyl - Methionyl - Leucyl - Phenylalanine), qe eshte e pranishme ne leukocitet neutrofile dhe ne monocitet. Perqendrimi i larte i agjenteve kemiotaktike ne vaten inflamatore, shkakton aktivizim te leukocyteve, qe pergjigjen me degranulim te citoplazmes dhe derdhjen e enzimeve e te produkteve toksike te oksigjenit (radikalet e lira) ne mjedisin jashtqelizor.

Lidhja e faktorit kemiotaktik me receptoret e siperfaqes qelizore dhe çlirimi i trifosfatit ( $PI3K$ ), shkaktojne lirimin e joneve te  $Ca^{++}$  nga depot intraqelizore, per pasoje  $Ca$  shtohet ne citosol duke provokuar ngacimin e elementeve kontraktues te qelizes dhe njekohesisht aktivizon fosfolipazen  $A2$ , qe vepron duke çliruar acidin arakidonik nga fosfolipidet e membranes. Hidroliza e  $PIP2$  dhe prodhimi i  $PI3K$ , shkaktojne influksin e  $Ca^{++}$  nepermjet membranes plazmatike te leukocitit, qe luan rol ne aktivizimin e tij. Nepermjet aktivizimit te proteino-kinazes C, perberesi DAG nderhyne ne faza te ndryshme te degranulimit e te sekretimit te enzimeve nga leukociti, te cilat shtohen ne mjedisin e inflamuar. Ne keto rrethana, leukociti leviz e nxjerre pseudopodet, qe shtrihen perpara, duke e terhequr trupin e qelizes, qe shkon ne drejtimin e lendeve kemiotaktike qe e kane thirrur. Pseudopodet kane ne perberje nje rrjete te degezuar filamentesh *aktine* dhe proteinen tkurrese *miozina*. Ky proces kryhet nen kontrollin e joneve te  $Ca^{++}$  dhe nga grupi proteinave (selektina, integrina, PECAM-1), qe rregullojne dhe orientojne levizjet e leukociti.

*Proteinat qe levizin qelizen.* Levizja dhe arratisja e leukocitit nga gjaku, lidhet me nje kompleks proteinash tkurrese intraqelizore, qe vihen ne pune nga stimujt kemiotaktike. Leucociti shfrytezoi shnderrimin e aktines monomere ne formen polimere fibrilare, e cila kesisoj tkurret e formon pseudopodet, qe e bejne leukocitin te levizi. Ky fenomen kontrollohet nga proteina rregullatore te lidhjes se aktines, te cilat i bejne fibrat e aktines te palosen ne kend  $90^\circ$  e ta transformojne pseudopodin nga gjendja sol ne gjendje xhel. Nje nga keto proteina, *xhelsolina* lidhet ne njerin skaj te seicilit filament te aktines, ndersa proteina *akumentina*, lidhet me skajin e kundert dhe favorizon shnderrimin e aktines ne gjendje sol. Nje proteine e trete *kalmomodulina*, ka aftesi te lidhi jonet e  $Ca^{++}$ , e te kontrolloje bashkesine e molekulave te miozines. Ne brendesi te pseudopodit, miozina bashkevepron me aktinen duke nxitur tkurrjen. Levizja e leukocitit varet ngushtesisht nga gradientet intracitoplasmik te  $Ca^{++}$ , qe influencojne veprimin e proteinave rregullatore te aktines.

*Substancat kemiotaktike per monocitet.* Monocitet e gjakut e arrijne vaten inflamatore me meka-nizmin e kemiotaksit, por ato pergjigjen me vone se sa leukocitet. Nder lendet kemiotaktike qe terheqin monocitet, jane prodhimet bakteriale (formilpeptidet), faktoret e komplementit serik, fibrinopeptidet, proteinat kationike te çliruara nga leukocitet, limfokinat e çliruara nga limfocitet e aktivi-



zuar kur vijne ne kontakt me nje antigen specifik, disa faktore te rritjes me origjine nga trombocitet (PDGF), faktori i rritjes transformues beta (TGF- $\beta$ ) dhe fragmentet nga shkaterrimi i kolagenit dhe i fibronektines, qe ndeshen ne semundjet sistemike. Limfokinat dhe faktore te tjere bioaktive, i grumbullojne monocitet gjate reaksioneve ne hipersensibilitetin e vonuar (tipi IV).

*Substancat kemiotaktike per eozinofile.* Leukocitet eozinofile jane tipike ne inflamacione me natyre imunitare, veçanarisht ne terrene me reaksione te tipit anafilaktik (hipersensibiliteti i tipit I). Ne kete rekasion, antitruapat IgE qe shperthejne si pergjigjie ndaj antigenit, lidhen me mastocitet e me bazofilet e kesisoj nxisin nje seri reaksionesh, qe sensibilizojne bazofilet dhe mastqelizat, qe çlirojnë mediatore te fuqishem, disa me aftesi te larte kemiotaktike, ose qe fuqizojne agjente te tjere lokale kemiotaktike. Nder substancat kemiotaktike rendisin prodhimet ciklooksigenazike te acidit arakidonik, peptidet me peshe molekulare ndermjetese, faktoret e komplementit serik, limfokinat, faktori kemiotaktik lipidik (LCF), prostaglandina D<sub>2</sub>, ne veçanti nje polipeptid i emertuar faktori kemiotaktik anafilaktik per eosinofilet (ECFA).

**Fagocitoza dhe degranulimi,** perfaqesojne procese kompleks mbrojtës, qe kryhen nga leukocitet dhe makrofaget, qe gelltisin çdo lloj trupi te huaj me te cilin bien ne kontakt ne indin e lenduar. Proçesi i fagocitozes, çlirimi i enzimave dhe i lendeve bioaktive nga leukocitet dhe nga makrofaget ne vatren inflamatore, nga nje ane çon ne perfitime per indin, pasi synon ta pastroje, por dhe zgjeron e fuqizon pergjigjen inflamatore. Fagocitoza si proces dinamik, zhvillohet ne disa faza qe jane:.

*Njohja dhe goditja.* Agjentet dentues, para se te gelltiten, ngjiten ne siperfaqen e leukocitit ose te makrofagut, qe pasi i kane njohur si lende e huaj (bakteriet), i gelltisin. Nje pjese e mikroorganizmave para se te fagocitohen, mbeshillen me disa faktore serike te quajtura opsonina, nder te cilat me te njohurat jane IgG, receptori i saj FcR; faktori C3b i komplementit serik, i cili quhet dhe “fragmenti opsoninizues” i C3 etj. Pjesa opsoninizuese ngjitet me receptoret siperfaqesor te leukociteve neutrofile e te makrofagut, njera me fragmentin Fc te IgG dhe tjetra per C3b. Siç duket C3 eshte i domozdoshem per opsonizimin e shume bakterieve ne prani te antitruapave IgG. Per njohjen e bakterieve, makrofaget perdorin disa integrina si Mac-1 (CD11b/ CD18), qe lidhin mikrobet e favorizojne fagocitozen.

*Tretja.* Pas opsonimizimit e ngjitjes, bakteriet dhe agjentet e tjere te inflamacionit, gelltiten nga leukocitet ose nga makrofagu. Lidhja opsoninizuese me FcR eshte e mjaftushme per te realizuar gelltjen, ndersa lidhja me receptorin per C3b ka nevojë se pari per aktivizim, qe kryhet nepermjet lidhjes simultane me fibronektinen dhe lamininen extraqelizore, ose me mediatoret e leshuara nga limfocitet T te stimuluar. Gelltitja kryhet nga pseudopodet e fagocitit, qe i rrethojne grimcat, deri sa i perfshijne teresisht nen membranen plazmatike, ku perfundojne ne vakuola. Membrana e vakuoles te fagocitit shkrihet me membranen e lizozomit, duke krijuar fagolizozomin, qe eshte i pasur me enzima, te cilat i tresin partiçelat e pranishme. Gjate ketij proçesi, si leukocitet neutrofile dhe makrofaget, degranulohen progresivisht, ose me sake zbrazin ne mjedisin extraqelizor si enzimat hidrolitike dhe produktet perfundimtare te metabolizimit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Derdhja e enzimave realizohet nepermjet disa kanaleve, qe nisin nga fagolizozomi, i cili hapet ne siperfaqen e leukocitit o te makrofagut. Zbrazja e enzimave proteolitike, shkakton demtime indore e perkeqesimin e dukurive inflamatore. Ky proces nis me lidhjen ligand-receptor, aktivizimin e fosfolipazes C, prodhimin e diacilglicerolit e te PI3K, i cili rrit perqendrimin e kalciumit intraqelizor, qe do te nxisi aktivitetin e proteinave tkurrese. Pra, fagocitoza eshte e varur dhe



nga polimerizimi i filamenteve të aktines, prandaj nuk duhet të çuditemi, se sinjalet, që çojnë në shpërthimin e fagocitozes, janë të njëjta me ato, që nxisin kemiotaksin e leukociteve.

*Vrasja dhe degradimi.* Është faza e fundit e procesit të fagocitozes, vepr kryesisht e derivateve reaktive të oksigjenit. Kjo fazë zhvillohet me dy mekanizma:

*a* - Mekanizmi baktericid oksigjeno-dipendent. Fagocitoza është proces që ka nevojë për energji dhe nxit një varg ngjarjesh intraqelizore si konsumin e lartë të oksigjenit, glikolizen, rrit oksidimin e glukozës dhe prodhimin e metaboliteve reaktive të oksigjenit. Kontakti i neutrofitit me bakteriet në prani të  $O_2$ , çon në aktivizim të enzimës membranore NADPH-oksidaza, që e redukton  $O_2$  në anione superokside ( $O_2^-$ ), që transformohen në fagolizozome në  $H_2O_2$ . Metabolitet e këtij reaksioni, janë përgjegjës për vrasjen e bakterieve në dy mënyra:

- Mekanizmi mieloperoksidaza-dipendente, me anë të cilit anionet superokside dhe  $H_2O_2$ , si prodhime imediate të aktivitetit respirator në fagolizozom, janë të pamjaftueshme për të vrarë perfundimisht bakteriet. Me tej, veprimi i  $O_2$  dhe i  $H_2O_2$ , influencohen nga prania e enzimës mieloperoksidaza (në granulat bazofile të leukociteve neutrofile) dhe nga një halogenet (jodur), që së bashku, fuqizojnë veprimin baktericid të ujit të oksigjenuar. Mendohet se radikali reaktiv i këtij procesi është HOCl, një agjent oksidant i fuqishëm me veprim baktericid.

Në këto mënyra vriten viruset, myknat, protozoaret dhe helmintet. Sistemi  $H_2O_2$ -halogen-mieloperoksidaza, është konsideruar mekanizmi më i mirë baktericid i realizuar nga leukocitet neutrofile. Kur  $H_2O_2$  prodhohet në fagolizozome dhe shpërndahet në citoplazëm, leukociti vetëmbrohet nga veprimi toksik i saj, sepse pjesa më e madhe e  $H_2O_2$ , degradohet nga katalaza në  $H_2O$  dhe  $O_2$ , ndërsa një pjesë e vogël e mbetur, degradohet nga enzima glutathionperoksidaza.

- Mekanizmi baktericid mieloperoksidaza-indipendent. Leukocitet që nuk e kanë enzimin mieloperoksidaza, janë në gjendje t'i vrasin bakteriet edhe pse me ritëm më të ngadalte. Radikalet reaktive të formuara gjatë metabolizmit oksidativ në leukocite neutrofile (superoksidi, oksigjeni atomik, radikale hidroksile etj), ushtrojnë aktivitet baktericid në mënyrë të pavarur nga mieloperoksidaza. Ky mekanizëm provohet me faktin se makrofaget dhe pse e prodhojnë superoksidin dhe  $H_2O_2$  dhe nuk përmbajnë mieloperoksidazë, megjithatë i vrasin bakteriet.

*b.* Mekanizmi baktericid oksigjeno-indipendent. Vrasja e bakterieve nga leukocitet neutrofile ndodh dhe në mungesë të aktivitetit metabolik. Në keto rrethana vrasja e bakterieve realizohet nga proteinat që rrisin permeabilitetin e bakterieve (BPI); një *proteine kationike* e pasur me arginine, që shkatërron membranën e jashtme të mikroorganizmave; vriten nga *lizozima*, e cila hidrolizon një lidhje strukturale që ndodhet në veshjen e jashtme glikopeptidike të gjitha bakterieve; nga *laktoferrina*, që është proteine e lidhur me hekurin; nga *elastaza*, e cila i degradon bakteriet në brendësi të fagolizozomeve; nga *proteina kationike bazike e madhe* (MBP), e pranishme në granulat e leukociteve eozinofile, e cila dhe pse lehtësisht baktericide, ka aktivitet të fuqishëm citotoksik, sidomos mbi parazitët.

Gjatë vrasjes së bakterieve në brendësi të fagolizozomeve, pH bie në nivelet 3.5 - 5.0, duke krijuar një mjedis tepër të pershtatshëm për funksionimin e këtyre enzimave, për tretjen dhe degradimin e bakterieve. Shumë mikroorganizma vriten lehtësisht nga fagocitet, por disa prej tyre janë tepër virulente sa e vrasin vetë qelizën, ndërsa të tjera kanë aftësi të mbijetojnë në brendësi të fagocitit, si p.sh. bacili i tuberkulozit, i cili strehohet brenda fagocitit dhe kështu mbrohet nga veprimi i ilaçeve antituberkulare dhe jo vetëm kaq, por kur qeliza migron neper rrugët limfatike, e merr me vete dhe bacilin, duke e përhapur infeksionin në inde e organe të tjera.



***Dërdhja ekstraqelizore e prodhimeve leukocitare.*** Modifikimet e membranës gjatë krijimit të lidhjeve ligand-receptor me neutrofilin dhe me makrofaget gjatë kemiotaksit dhe fagocitozës, janë aktive e ndikojnë në dërdhjen e përmbajtjes qelizore në mjedisin ekstraqelizor. Lëndet me të rëndësishme, në citoplazmën e fagocitit janë: enzimët lizozomiale, metabolitet aktive të oksigjenimit, produktet e metabolizimit të acidit arakidonik (prostaglandinat e leukotrienet). Keto mediatore të fuqishëm, ushtrojnë efekt mbi vazat e gjakut, mbi qelizat inflamatore, dëmtojnë qelizat prenkimatoze dhe intersticiale, madje ndikojnë në fuqizimin e stimulit fillestar të inflamacionit. Zbrazja jashtëqelize e produkteve biologjike aktive realizohet në tre mënyra:

- *jashtëqitja*, ndodh para se fagolizozomi të mbyllet, kështu që vakuola mbetet perkohesisht e hapur në mjedisin ekstraqelizor, ku i zbarz hidrolazat lizozomiale.

- *endocitoza inverse*, (mungesa e fagocitozës), ndodh kur leukociti, që gjendet mbi sipërfaqen e lëmuar të endotelit, takohet me lëndë potencialisht të pagëlltëshme (imunokomplekset) dhe nga ky kontakt nxitet lëvizja e membranës qelizore, e cila me që nuk është e përgatitur për fagocitozën, lëshon në mjedisin rrethues vetëm enzimët lizozomiale, që bëhen përgjegjës për lëndimin e strukturave indore. Këto dukuri e ndeshim gjatë zhvillimit të glomerulonefritëve.

- *dërdhja tërësore*, emërtohet dhe ekzocitoza, pasi ndodh kur leukociti ka vdekur e ka pësuar autolizë dhe kështu, pasi shpërbehet, e zbraz përmbajtjen në hapsirën ekstraqelizore, ku provokon një varg reaksionesh zinxhir, që zgjerojnë inflamacionin indor. Disa lëndë si kristalet e uratit ose të silicit intraqelizore, e dëmtojnë membranën e lizozomeve, e cila griset dhe dërdh enzimët, duke e shkatërruar qelizën bartëse, ndërsa vetë keto lëndë rezistente, depozitohen në ind.

***Detersioni.*** Proçeset e fagocitozës dhe çlirimi i enzimave leukocitare e makrofagale, mbyllet me fenomenin e detersionit (shpëlarjes, tretjes) të vatrës inflamatore, pra me eliminimin, ose me saktë me pastrimin e përmbajtjes patologjike. Përmbajtja inflamatore si bakteriet, leukocitet e aktivizuar dhe ato të vetësakrifikuar, materialet nekrotike indore, fragmente trupash të huaj, eksudati inflamator, qelbi etj., ndodhen nën efektin veprues të fagociteve mononukleare. Kur sasia e materialit që duhet të eliminohet është e vogël, mjafton prania e makrofageve, për t'i pastruar me shpejtësi, për çka janë emërtuar dhe qelizat pastruese. Kur substancat janë rezistente ndaj tretjes enzimatike, atëherë mbeten të arrestuara në citoplazmën e makrofagut, si ndodh me dyllin, me hemosiderinën, me pigmentet biliare, me kolesterolin, azbestin, silicin etj. Në rastet kur vatra inflamatore është e gjërë, atëherë detersioni zhvillohet në tre mënyra:

1. pastrimi i ngadalte, ku vatra inflamatore fagocitohet pjesë pjesë e për kohë të gjatë, si ndodh me infarktin e miokardit, ose me vatrën e encefalomalacisë, ku ky proçes vazhdon rreth dy muaj;

2. pastrim i jashtëm, zhvillohet kur vatra inflamatorë i ka rezistuar fagocitozës makrofagale, por pasi ka pësuar tretjen enzimatike, tret dhe pjesë indore duke krijuar fistula, nëpërmjet të cilave eliminon përmbajtjen inflamatorë, që e dërdh në ambientin e jashtëm;

3. pastrimi sekuestrues, ndodh në rastet kur vatra inflamatorë i reziston si fagocitozës dhe tretjes enzimatike dhe në keto rrethana të posaçme, zhvillohet një reaksion makrofagal rrethues, që kërkon ta izolojë vatrën inflamatorë nga indi i shëndoshe. Fenomeni i sekuestrimit zhvillohet në mënyrë tipike gjatë inflamacioneve kronike të kockave (osteomielitis).

***Difektet e funksionit leukocitar.*** Proçeset e migrimit, të kemiotaksit dhe të fagocitozës, kanë vertetuar rolin e leukociteve në mbrojtjen e organizmit kundër infeksioneve bakteriale e faktoreve të tjera inflamator. Kur kompromentohen



keto funksione te leukocitit, atehere i semuri ka lendushmeri te larte dhe pasoja te renda nga infeksionet, si ndodh ne gjendjet e meposhteme:

- 1- Pakesimi i numurit te leukociteve ne gjakun qarkullues, si neutropenina qe rrjedh nga demtimi i medules kockore gjate radioterapise ose kemioterapise.
- 2- Difekte ne ngjitjen e leukocitit, qe shihet ne te semure me diabet sheqeri, ne helmimet akute me alkool, nga marrja e kortikozonikeve me doza te larta, ose ne sindromen me çrregullime genike te tipit autosomal recesiv ne kromozomin 21, qe shkakton mungesen e biosintezes te vargut beta te proteines adezive te leukocitit etj.
- 3- Difekte te migrimit dhe te kemiotaksit, si ne sindromen Chediak-Higashi, ku nder anomalite e shumta te leukocitit, perfshihet lendimi i mikrotubujve, qe pengojne levizshmerine dhe kemiotaksin; gjate nje difekti genik ne prodhimin e faktorit C5 te komplementit; ne te semure me cirroza te melçise; ne sarkoidoze; ne demtimin e leukocitit nga disa ilaçe si klorokina, klorciklina; nga disa faktore serike te pranishem ne te semuret me artrit reumatoid dhe me neoplazi malinje, etj.
- 4- Difekte te fagocitozes, te cilat ndeshen ne demtime qelizore intrinseke, qe prishin funksionin e aktines, si ndodh gjate diabetit te sheqerit, gjate karcinave te imunoglobulinave ose nga mungesa e faktoreve te komplementit, qe ulin opsoninizimin e faktoreve demtues.
- 5- Difekte te aktivitetit baktericid te leukociteve: ndeshen ne rrethana te ndryshme kur pakesohet prodhimi i  $H_2O_2$ , si ne semundjen granulomatoze kronike me natyre hereditare e te lidhur me kromozomin X, qe prek femijet latante dhe karakterizohet me infeksione te perseritura, qe çojne ne vdekje; ne mungese te mieloperoksidazes (defekt autosomik recesiv), kur mungon enzima glukoze-6-fosfatdehidrogjenaza e leukocitit, qe perdoret per prodhimin e NADPH etj.
- 6- Difekte te perziera, ose me më shume se nje difekt, te shprehura me mungese pergjigjie kemiotaktike, vonesa e lizosomeve per te formuar vakuolen fagocitare, difekte ne derdhjen e enzimave; ne demtimet e polimerizimit te mikro-tubujve, nga medikamentet si kortizoniket qe perdoren per mjekim ne doza te larta e ne periudha te gjata kohe etj.

#### 4.3.4. Roli i mediatorëve kimikë në inflamacion.

Demtimet lokale, te krijuara nga efekti agresiv i shkaktareve, ndezin e zhvillojne pergjigjien inflamatore te indit dhe ne kete terren te lenduar, mbishtohet moria e lendeve kimike aktive, qe do te qeverisin dinamiken e metejshme te proceseve inflamatore. Keto mediatore jane me origjine nga plazma, nga qelizat e gjakut, nga qelizat stromale e parenkimatoze te indit te demtuar, ku ushtrojne rol kompleks, per çka eshte me interes te njihen e te qartesohet kontributi i tyre ne inflamacion, pasi keshtu mund te gjendet edhe hallka me e dobet, ku mund te nderhyhet per te nderprere ecurine e gjate e te rende te inflamacionit (Fig. 4.3).

##### Aminat vazoaktive.

Jane nje grup mediatoresh te fuqishem te pranishem ne lizozomet e qelizave, te cilat pasi lendohen, pergjigjien menjehere, duke çliruar me vrullë histaminen e serotoninin. Te dy keto lende aktive veprojne mbi sistemin e mikroqarkullimit, duke provokuar vazodilatim intensiv, rritje te fluksit te gjakut dhe rritje te permeabilitetit te paretit te vazave, duke u shprehur klinikisht me skuqie (hiperemia), rritje te temperatures dhe me dhimbje lokale.

*Histamina dhe serotonina* (5-hidroksitriptamina), jane konsideruar mediatoret kryesor te fazes se menjehereshme (immediate) te rritjes se permeabilitetit vasku-



lar. Histamina gjendet ne granulat e mastociteve, ne leukocitet bazofile dhe ne trombocite, e cila pasi sekretohet, vepron ne mikroqarkullim kryesisht nepermjet receptoreve te tipit H1, ndersa serotoninina qe ndodhet ne granulat e mastociteve dhe ne trombocitet, ushtron veprim te zgjedhur vazodilatator mbi venulat.

Çlirimi i hista-mines nga mastqelizat provokohet ne keto rrethana:

- ne dëmtimet fizike, si traumat, djegiet;
- ne reaksionet imunologjike, lidhja e antitrupave mbi mastqelizat,
- ne lidhjet me fragmentet e komplementit serik C3a, C5a (anafilatoksinat);
- nga proteinat kationike, qe rrjedhin nga lizozomet leukocitare;
- nga disa neuropeptide (p.sh substanca P) dhe nje mori citokinash.

Kur mastqeliza stimulohet, ne vazhdim ndodh menjehere zbrazja e granulave te histamines. Ky proces, fillimisht kryhet me shkrirjen e membranezave perigranulare me membranen plazmatike te qelizes dhe pasi e zbraz permbajtjen, granula boshe kthehet te ndjek procesin e riformimit te granulave te reja, per te rifilluar nje cikel te ri, per derdhjen e histamines ne vaten inflamatore.

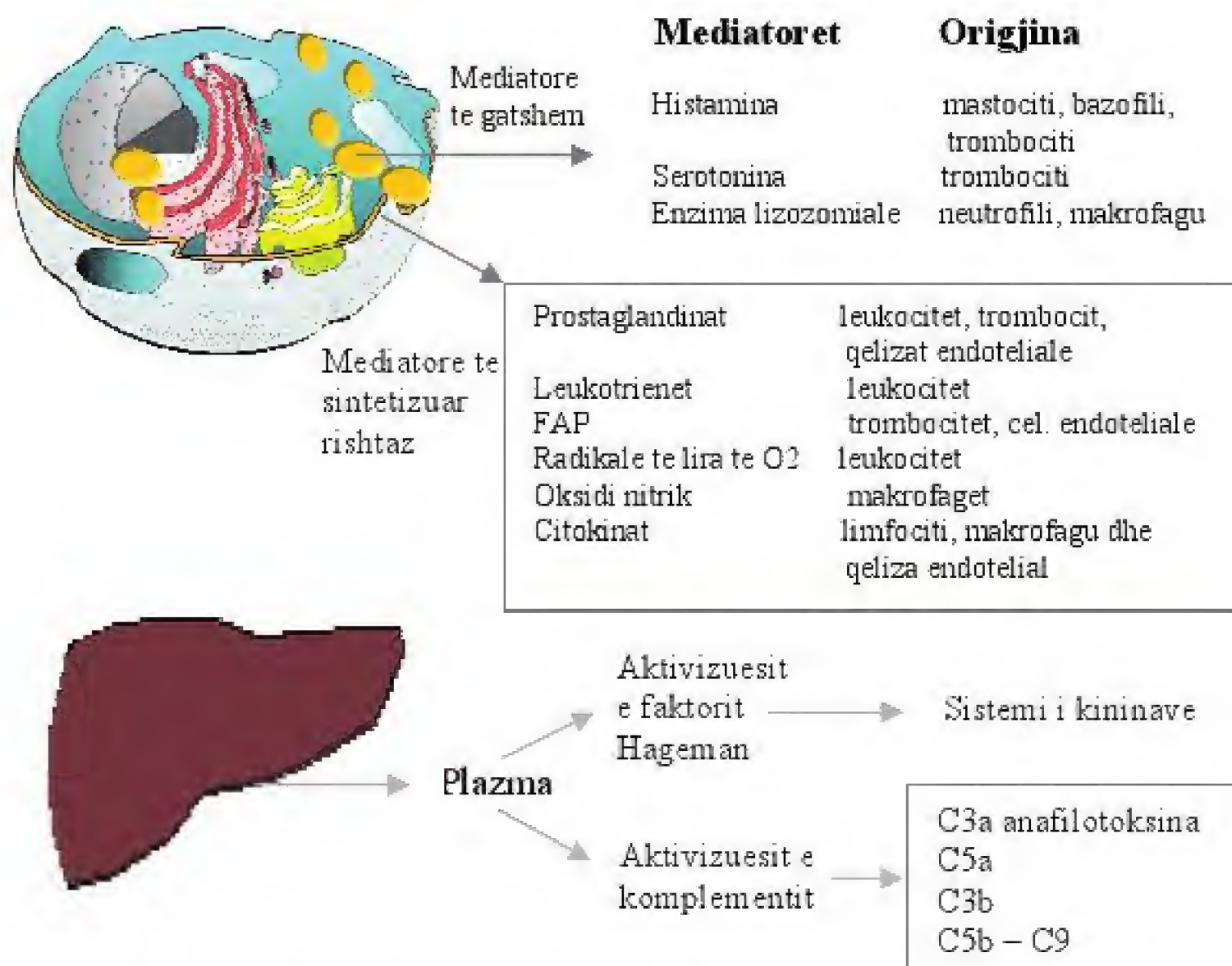


Fig. 4. 3. Kompleksi i mediatorëve biokimike ne inflamacion.

Histamina, shfaqet ne fazat e hereshme te inflamacionit, ku shkakton vazozgjerim arteriolar dhe te sfinkterëve prekapilare, ku krijon zgjerimin e lidhjeve nderendoteliale dhe rritje te permeabilitetit; ndersa ne venulat provokojne vazongushtim. Ne fazat e hershme te inflamacionit, injektimi i antagonistëve H1 te histamines, frenon pergjigjien e menjehershëm kalimtare, ne rastet kur kemi dëmtime te lehta indore. Histamina reduktohet brenda 60 minuta dhe antihistaminiket nuk kane efekt ne fazat e voneshme te rritjes se permeabilitetit. Çlirimi i serotoninës nga trombocitet nxitet kur agregohen dhe hyjne ne kontakt me kolagenin subendotelial, me trombinen dhe me komplekset antigen-antitrupe ne reaksione imunitare.



**Proteazat plazmatike.**

Ne kete grup perfshihen tre sisteme mediatoresh: faktoret e komplementit serik, sistemi i kininave dhe sistemi i faktoreve te koagulimit e te fibrinolizes, qe nderhyjne ne proceset inflamatore nepermjet nje bashkeveprimi e bashkepunimi ndermjet tyre.

***Sistemi i komplementit serik.***

Perfaqeson nje kompleks prej rreth 20 proteinash plazmatike, te pranishme ne perqendrim te larta ne plazem, te cilat veprojne si mediator ne nje mori reksionesh biologjike ne mbrotje te organizmit kunder agjenteve demtues. Faktoret e komplementit serik luajne rol te rendesishem ne imunitet dhe ne inflamacion.

Faktoret e komplementit jane te pranishem ne plazem ne format inaktive, ne nje varg elementesh te kodifikuar ne renditje nga C1 deri ne C9, te cilet aktivizohen nga komplekset immune, nga antigene specifike, nga antitruapat dhe nga lende te tjera, duke çuar ne zberthimin e nje vargu faktoresh me veprime te caktuara (Fig. 4. 4). Aktivizimi i faktoreve te komplementit serik nxitet edhe me rruge jo imunitare, sidomos nga veprimi i polisaharideve, i lipopolisaharideve dhe endotoksinave. Te dy keto rruge aktivizimi, konvergojne ne formimin e nje vargu faktoresh te komplementit, qe perfundojne me çlirimin e njesive te atakut kunder sistemit te membranave. Vargu i faktoreve te komplementi serik hyne ne veprim kur aktivizohen njesite e njohjes (C1, C2, C4) dhe vazhdon te zberthehet me vargun e njesive te aktivizuar (C3, C3a, C3b, C5), qe nxisin prodhimin e histamines nga mastocitet, pra marrin pjese ne zhvillimin e vazodilatimit, nderhyjne ne proceset e anafilaksise, aktivizojne rrugen lipooksigenazike te zberthimit te acidit arakidonik dhe provokojne prodhimin e mediatoreve te tjere; ndersa vargu i ndarjeve perfundon me njesite e goditjes (C6, C7, C8, C9).

Aktivizimi me *rrugen klasike*, nis me formimin e lidhjes ndermjet kompleksit imun antigen-antitrup me faktorin C1q (nen/njese e C1), qe autoaktivizon C4 dhe C2, ndersa fragmentet qe dalin nga kjo çarje formojne kompleksin aktiv C4b-C2a, i emertuar C3 konvertaza, qe ka aftesine per t'u ndare ne dy fragmente C3a, qe eshte fraksion i lire dhe C3b, qe formon kompleks tre molekular me C4b-C2a, qe perfaqeson enzimeen C5 konvertaza, e cila bashkvepron me C5 duke i hequr nje fragment C5a, qe eshte faktor me aktivitet kemiotaktik, ndersa C5b kombinohet me C6 e C7, duke formuar kompleksin aktiv C5bC6,C7, qe pasi lidhet me C8 C9, formojne grupin e faktoreve perfundimtar, me veprim godites e shkrirës te membranave qelizore e te membranave bazale.

Etapa me kritike e funksionit biologjik te komplementi serik eshte aktivizimi i faktorit C3, madje te gjithë perberesit e komplementit serik mund te grupohen ne njese funksionale ne raport me C3. Degradimi i C3 mund te ndodhi me tre rruge:

- a. *rruga klasike*, qe shperthen nga lidhja e komplementit C1 me antitruapat (IgM, IgG) te kombinuar me antigene;
- b. *rruga alternative* perfaqeson nje menyre te veçante aktivizimi te komplementit, ku zberthimi i perberesve te tij nis me C3, pra pa u ndermjetesuar nga njesite njohjese, por i nxitur direkt nga stimujt te ndryshem si endotoksinat bakteriale, helmi i kobres, nga properdina ne mungese te antitruapave;
- c. *rruga e lektines*, ku lektina plazmatike qe lidh manozen, ngjitet me karbohidratet e mikrobeve dhe vepron ne aktivizimin e C1.

Pavaresisht se cila rruge ndiqet ne fazat e para te aktivizimit te faktoreve te komplementit, formimi i enzimes aktive C3 konvertaza, çon ne ndarjen e C3 ne dy fragmenteve te tjere me funksione te ndryshme, ku C3a mbetet e lire, ndersa C3b lidhet ne menyre kovalente me qelizen ose me molekulen, qe ka nxitur aktivizimin e faktoreve te komplementit serik. Funksionet biologjike te sistemit



te komplementit ndahen ne dy kategori: a. shkrirja e qelizave nga grupi i faktoreve godites; b. efekti zinxhire nepermjet faktoreve te fragmentuar, qe formohen nga keputja proteolitike e perberesve te komplementit. Nga procesi i fragmentimit rrjedhin disa faktore aktive biologjike, te cilet ndermjetesojne fenomene te ndryshme te inflamacionit akut, nder te cilet jane:

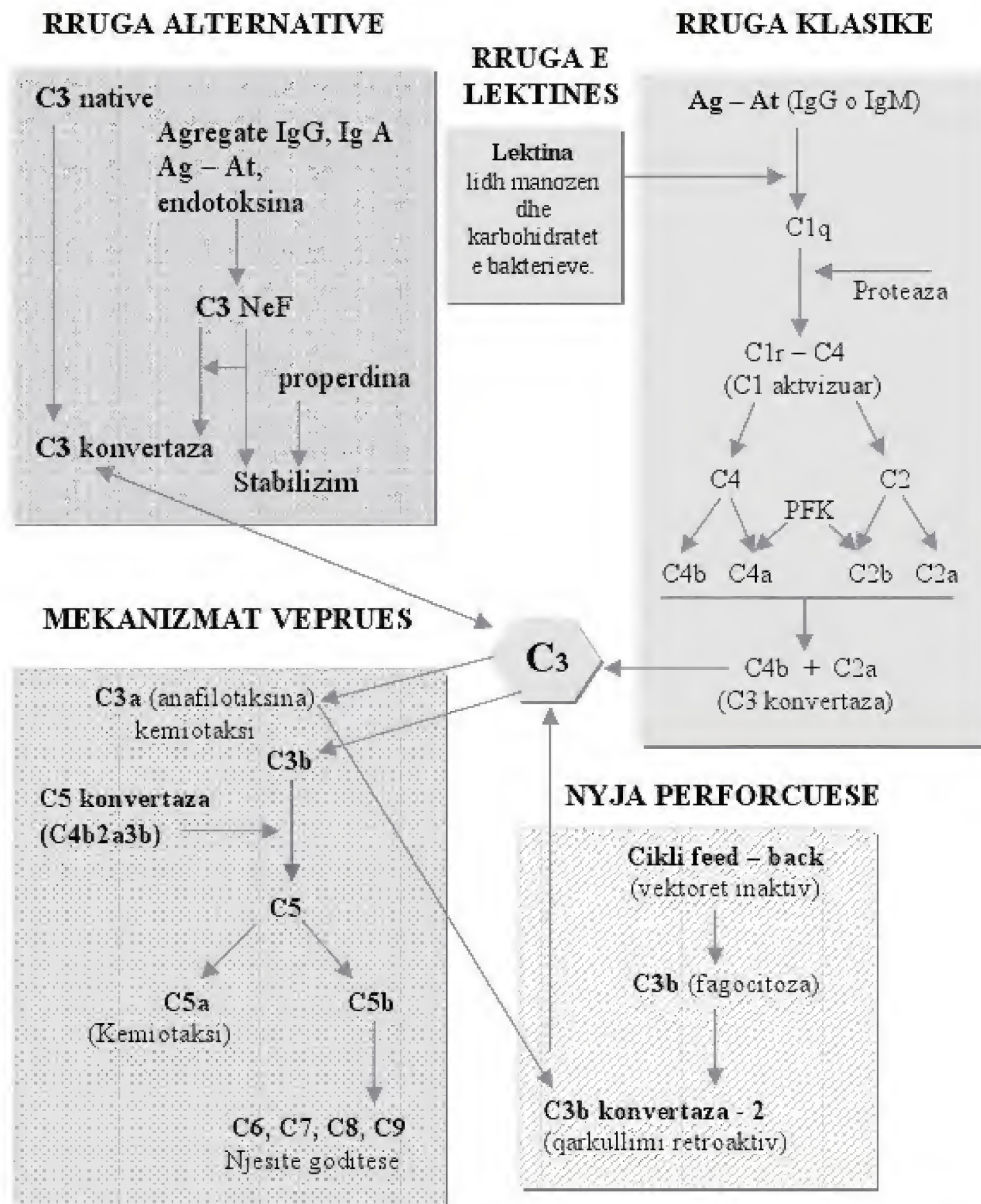


Fig. 4. 4. Paraqitja skematike e rrugave te aktivizimit te komplementit serik.

- *Fenomenet vaskulare.* Kryesisht C3a e C5a dhe me pak C4a, jane perberes qe i nxisin mastocitet dhe trombocitet te çlirojne histaminen, e cila rrit permeabilitetin vaskular; C5a shkakton rritje te permeabilitetit vaskular me fuqishem se sa C3a, madje ka efekt kemiotaktik per leukocitet neutrofile e monocitet.

Efekti kemiotaktik i C5a kryhet ne prani te nje polipeptidit serik i quajtur kokeniotsina, por vepron dhe per te aktivizuar rrugen lipooksigenike te metabolismit te acidit arakidonik ne membranat e neutrofitit dhe te monocitit, duke favorizuar prodhimin e mediatoreve te tjere, me rol ne rritjen e permeabilitetit e



ne zhvillimin e kemiotaksit. Faktori C3b është opsoninë që rinjeh receptoret në sipërfaqen e neutrofileve, monociteve dhe eozinofileve; grupi C5bC6C7 ka aktivitet kemiotaktik; ndërsa kompleksi C5b-6,7,8,9 përfaqëson njesite me veprim godites e shkrirës të membranave qelizore e të membranave bazale.

- *Ngjitja e leukociteve, kemiotaksi dhe aktivizimi.* C5a është faktor i rëndësishëm në adezionin, aktivizimin e leukociteve dhe në zhvillimin e kemiotaksit.

- *Fagocitoza.* Është verifikuar se faktori C3b, kur fiksohet në parietet e bakterieve, vepron si opsoninë dhe kështu favorizon fagocitozën nga ana e leukociteve neutrofile dhe nga makrofaget, të cilat kanë në sipërfaqe receptore për t'u lidhur me keto fragmentet e komplementit serik.

#### ***Sistemi i kininave.***

Është sistem, që kontribuon në inflamacion, nëpërmjet gjenerimit të peptideve vazoaktive. Ky proces fillon me veprimin e proteazave specifike, të quajtura kalikreina, të cilat e nisnin këtë proces me nëpërmjet aktivizimit të proteinave kininogjene. Ky sistem lidhet me mekanizmin e aktivizimit sipërfaqësor të faktorit XII të koagulimit (Hageman), që me pas çliron bradikininen, një peptid vazoaktiv i fuqishëm me veprime në rritjen e permeabilitetit vaskular, në tkurrjen e muskujve të lemuar, zgjerohet vazat e gjakut dhe shkakton dhimbje në se injektohet nën lëkurë. Bradikinina derivon nga plazma, ku është e pranishme në formën e një prekursori glikoproteinik i emërtuar kininogen, me peshe molekulare të madhe HMWK (High Molecular Weight Kininogen), që është një faktor me aktivitet të shkurtër, sepse inaktivizohet shpejt nga enzima kininaza.

Vargu i kininave nxitet nga fragmenti i faktorit Hageman i aktivizuar, që e transformon prekalikreinen në kalikreine, e kështu ushtron veprim proteolitik e njëkohësisht vepron si koofaktor dhe si katalizator për aktivizimin e faktorit Hageman, që shkon të rifillojë ciklin nga e para. Kinina reziduale inaktivizohet në enzimen angiotenzina-konvertaza gjatë kalimit nga plazma për në mushkëri. Kalikreina vetë është aktivizues i fuqishëm i faktorit Hageman, çka e lejon të fuqizojë aktivitetin autokatalitik gjatë stimulimit fillestar. Gjithashtu, kalikreina ua horton aktivitet kemiotaktik, duke e shndërruar direkt C5 në C5a, që është prodhim kemioterheqës (Fig. 4. 5).

#### ***Sistemi i faktoreve të koagulimit.***

Përfaqëson një grup proteinash plazmatike të implikuara në inflamacion, që aktivizohen nga faktori Hageman, me rezultat final zberthimin e zinxhirit të mediatoreve, që mbyllet me reaksionin e shndërrimit të fibrinogjenit në fibrinë. Gjatë këtij konvertimi formohen fibrinopeptide të ndryshme, që në mënyrë rritjen e permeabilitetit të vazave dhe ushtrojnë aktivitet kemiotaktik për leukocitet neutrofile. Pra, sistemi i mpikjes të gjakut, së bashku me sistemin e kininave marrin pjesë në inflamacion.

Kalikreina, që çlirohet nga qelizat endoteliale të indit të demtuar, ndanë nga plazminogeni një proteinë plazmatike, që lidhet me fibrinën e trombit, duke formuar plazminën, një proteazë multifunksionale, e cila vepron së pari në shkrirjen e koagulit, ndërsa kur implikohet në inflamacion terheq faktorin Hageman të aktivizuar (XIIa), i cili do të nisë shpërthimin e vargut të reaksioneve, duke përfunduar me prodhimin e bradikinines; gjithashtu aktivizon C3 dhe degradon fibrinën, duke prodhuar PDF (produktet e degradimit të fibrinës) etj.

Vlen të theksohet se proteazatrombina, kryen lidhjen ndërmjet sistemit të koagulimit me inflamacionin. Me aktivizimin e faktoreve të koagulimit ndodh aktivizimi protrombines, që shndërrohet në trombine të aktivizuar, që është dhe një enzimë degraduese e fibrinogjenit të tretshëm qarkullues (proteaza kryesore e koagulimit), duke formuar një koagul me fibrinë të patretshme. Kjo enzimë lidh-



et me receptoret e aktivizuar te proteazes (Protease Activated Receptors – PAR), te cilet kane marre kete emer, sepse nderveprojne me disa serinaproteaza te ngjashme me tripsinen dhe me vete trombinen. Keto receptore transmembranor, te kopjuar me proteinen G, jane te shprehur ne trombocitet, ne qelizat endoteliale, ne qelizat e muskulatures se lemuar dhe ne tipa te tjere qelizash. Impenjimi i receptorit te tipit 1 (PAR-1) nga ana e proteazes, ne vecanti nga trombina, shperthen nje varg pergjigjesh, qe e pasurojne inflamacionin me ngjarje te reja.

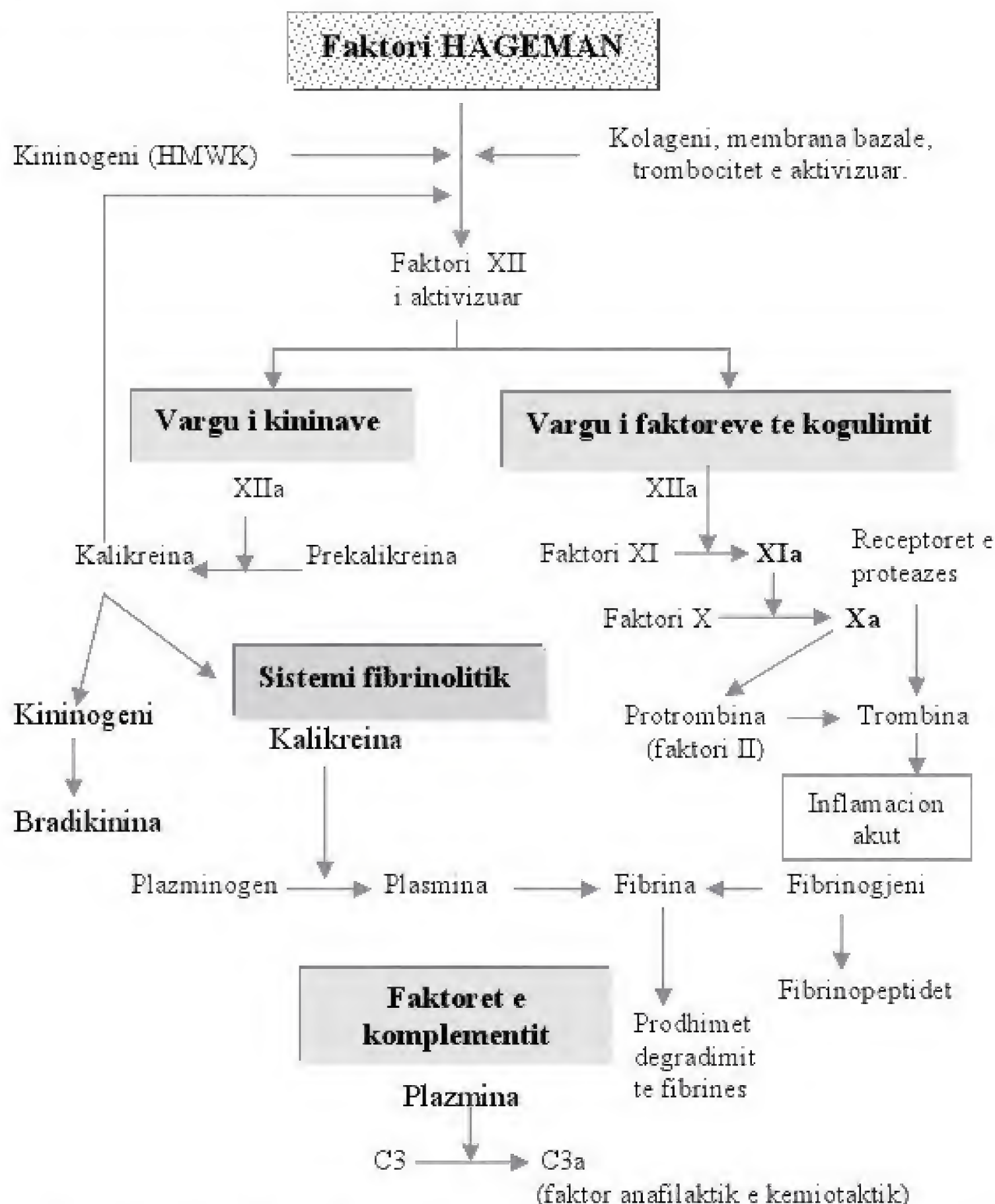


Fig. 4. 5. Ndervaresia dhe efektet e kater sistemeve plazmatike te mediatoreve, te nxitur nga aktivizimi i Faktorit XII (Hageman)

Nder keto reaksione, mund te rendisim mobilizimin e selektines P, prodhimin e kemiokinave, shprehjen e molekulave te adezionit ne qelizat endoteliale, prodhimin e integrinave nga leukocitet, nxitja e cikooksigenazes-2, prodhimin e prostaglandinave, i PAF dhe NO, te cilat shkaktojne ndryshime te formes te



endotelit. Te gjitha keto rrethana nxisin ardhjen e leukocyteve polimorfonukleare dhe zhvillimin e reaksioneve inflamatore.

**Metabolitet e acidit arakidonik: prostaglandinat dhe leukotrienet.**

Acidi arakidonik eshte acid yndyror i pangopur me 20 atome karboni ne strukture, qe merret direkt me dieten, ose nxirret nga transformimi i acidit linoleinik. Normalisht nuk eshte ne gjendje te lire ne qelize, por i esterifikuar ne fosfolipidet e membranes, ne pozicionin 2 te fosfatidilkolines dhe te fosfatidilinositolit.

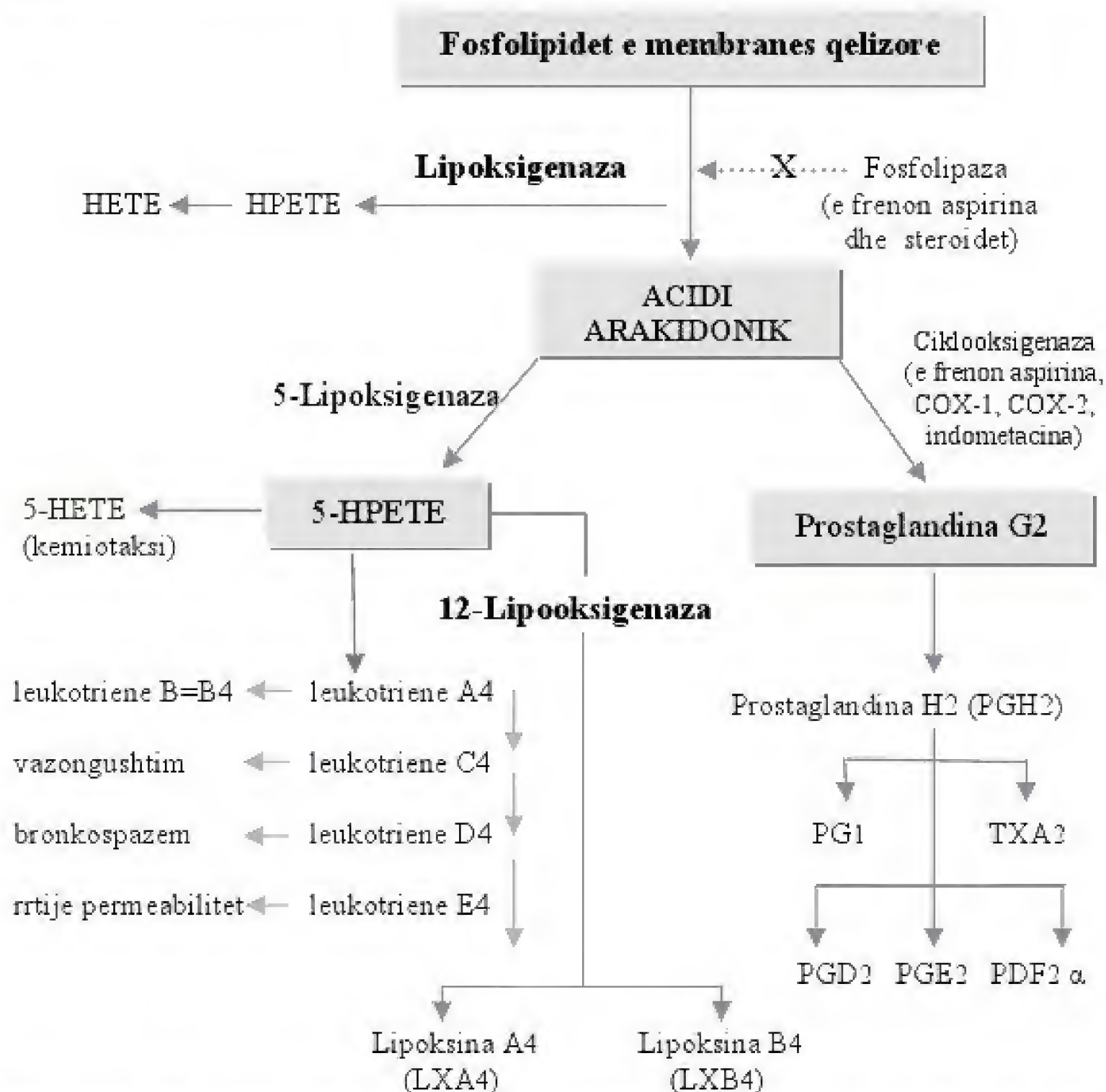


Fig. 4. 6. Skema e prodhimit te metaboliteve nga zberthimi i acidit arakidonik.

Kur qelizat aktivizohen nga stimuj te ndryshem, lipidet membranore rimodelohen me shpejtesi, duke prodhuar mediatore metabolike bioaktive, te cilet i shpetojne sinjaleve intra ose extraqelizore e kesisoj influencojne ne zhvillimin e proceseve inflamatore dhe ne hemostaze. Ky grup mediatoresh lipidike, te quajtur autokoidi ose hormone me rreze te vogel veprimi, jane molekula te formuara me shpejtesi dhe pasi veprojne lokalisht, shkaterrohen ne menyre spontane ose nga veprimi i enzimave.

Aktivizimi i acidit arakidonik, shprehet me nje biosinteze metabolitesh, me krijim derivatesh te oksigjenuara, qe zhvillojne varietete procesesh biologjike dhe patologjike, ku inflamacioni eshte vetem njeri prej tyre. Qe acidi arakidonik, te perdoret nga qeliza per prodhimin e prostagladinave, duhet te ndahet nga fosfolipidet membranore, fenomen ky qe ndermjetesohet nga aktivizimi i fosfo-



lipazes (fosfolipaza A<sub>2</sub>, ne disa qeliza fosfolipaza C), ose te provokohet nga stimuj mekanike, kimike, apo te nderhyjne mediatore te tjere, si faktori C5a i komplementit serik etj. Nder sinjalet biokimike te implikuara ne aktivizimin e fosfolipazes A, jane rritja e Ca<sup>++</sup> citoplazmik dhe aktivizimi i disa kinazave, qe çlirohen nga stimujt e jashtem. Metabolitet e acidit arakidonik (te quajtura dhe heikosanoide), sintetizohen nga dy klasa enzimesh, ciklooksigenaza (prostaglandinat, tromboksani) dhe lipooksigenaza (leukotrienet dhe lipoksinat) (Fig. 4. 6).

**Rruga e ciklooksigenazes.** Ne prani te enzimes ciklooksigenaza, acidi arakidonik transformohet ne prostaglandina endoperokside PGG<sub>2</sub>, qe pasi humb nje radikale O<sub>2</sub> nga peroksidimi enzimatik, shnderrohet ne PGH<sub>2</sub>. Te dyja si PGG<sub>2</sub> dhe PGH<sub>2</sub> nxisin nga nje ane agregimin e trombociteve dhe leshimin e enzimave, ndersa nga ana tjeter tkurrin muskulaturen e lemuar te vazave. Proçesi i ciklooksigenazes mund te bllokohet nga aspirina, indometacina dhe nga ilaçe te tjere antinflamatore jo steroide. Ne ciklin natyral, vete prostaglandina PGH<sub>2</sub>, nga veprimi i enzimave transformohet ne tre nenprodukte:

- Tromboksani A<sub>2</sub>, eshte lende e paqendrueshme (gjysemjeta disa sekonda), e pranishme ne trombocitet e ne tipa te tjera qelizash, e cila provokon agregimin trombocitar dhe vazongushtim. Trombocitet permbajne enzimen tromboksansintetaza, qe ndermjeteson prodhimin e TxA<sub>2</sub>.

- Prostaciklina (PGI<sub>2</sub>), gjendet ne paretet e vazave dhe ushtron efekte te kunderta me TxA<sub>2</sub>, pra frenon agregimin trombocitar, vepron si vazodilatator duke kontribuar ne edemen e indit. Qeliza e endotelit nuk e ka enzimen tromboksansintetaza, por permban prostaciklinsintetaza, qe çon ne formimin e PGI<sub>2</sub> dhe te produktit final te qendrueshem FGF1 $\alpha$ . Prostaciklina zgjeron vazat, frenon fuqishem agregimin trombocitar, rrit permeabilitetin vaskular dhe ka efekt kemiotaktik. Ne rast se krijohet dizekuilibër ndermjet prostaciklinave dhe TxA<sub>2</sub>, ndodh formimi i hershem i trombeve ne vazat koronare dhe ne vazat cerebrale.

- Prostaglandinat PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGD<sub>2</sub>, dhe PGI<sub>2</sub> (prostaciklina) kane rol me rendesi ne proçeset inflamatore. Seicila prej tyre rrjedh nga veprimi i nje enzime specifike (tromboksansintetaza, prostaciklinsintetaza etj) dhe veprojne mbi tonin vaskular e ne permeabilitetin vaskular. PGD<sub>2</sub> qe çlirohet me rrugen e ciklooksigenazes nga mastocitet, se bashku me PGE<sub>2</sub> dhe PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , shkaktojne rritje te qendrueshme te permeabilitetit ne venulat paskapilare, çka ndikon ne rritjen e edemes indore.

**Rruga lipooksigenazes.** Metabolitet fillestare te çliuara, prodhohen nga tre lipogenaza te ndryshme, qe jane te pranishme ne pak qeliza. Me ndermjetesi te enzimes 5-lipooksigenaza, acidi arakidonik transformohet ne disa derivate hidroperokside te acidit hidroperoksieikozotetraenoik, qe jane: 12-HPETE (ne trombocitet) dhe 5-5 HPETE (ne leukocitet). Grupi HPETE mund te peroksidohet dhe te transformohet ne HETE, qe eshte agjent i fuqishem kemiotaktik per leukocitet neutrofile, ndersa 5- HPETE, gjate zberthimit, prodhon nje kategori substancash, te cilat kane ne strukturen e tyre nje varg trienik dhe me qe u izoluan se pari ne leukocitet neutrofile u emertuan *leukotriene*.

Leukotrienet pesojne nje kaskade te vertete, duke krijuar nje varg derivatesh si leukotrienin A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>, eshte 5,6 hepoksiderivat i paqendrueshem), qe menjehere transformohet ne leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), nje agjent me veprim te fuqishem kemiotaktik per leukocitet, ndersa nga veprimi i mbetjes glutacionike, transformohet ne leukotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), i cili shnderrohet ne leukotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>), qe provokon bronkospazmen dhe qe ne vazhdim transformohet ne leukotriene E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>), i cili bashke me LTC<sub>4</sub> e me pararendesin e tij LTD<sub>4</sub> prishin permeabilitetin vaskular. Prostaglandinat dhe leukotrienet jane evidencuar ne perberje te



lengjeve dhe ne eksudatin inflamator, sidomos ne reaksionet anafilaktike te zhvilluara ne mushkeri.

**Lipoksinat**, jane perberes bioaktive, qe rjedhin nga shperberja e acidit arakidonik, ku perfaqesojne prodhime me mekanizmat e biosintezes transqelizore nga dy grupe qelizash, leukocitet e sidomos neutrofilet, qe prodhojne substanca intermediare te sintezes te lipoksinave, te cilat me pas shnderrohen nga trombociti ne lipoksina aktive, me veprim mbi leukocitet.

Grupi i lipoksinave A4 dhe B4 (LXA4 dhe LXB4), prodhohen nga veprimi i 12-lipooksigenazes trombocitare mbi LTA4 te sintetizuar nga leukocitet. Gjate kontaktit qelize-qeliza, rritet metabolizmi transqelizor, ndersa kur bllokohet adhezioni qelizor, frenohet prodhimi i lipoksinave.

Funksioni kryesor i lipoksinave eshte te frenojne grumbullimin e leukociteve e te perberesve qelizore te inflamacionit. Gjithashtu, lipoksinat frenojne kemiotaksin e neutrofileve dhe ngjitjen e tyre me endotelin vaskular. Ndermjet sasise te lipoksinave dhe prodhimit te leukotrieneve, ekziston nje ndervaresi e kundert, çka sugjeron se lipoksinat mund te veprojne si rregullator negative endogen me veprim ndaj leukotrieneve e kesisoj luajne rol dhe ne zgjidhjen e inflamacionit.

Nga keto argumenta rezulton se stimuli inflamator nxit sintezen dhe çlirimin e nje varg metabolitesh te acidit arakidonik, qe jane mediatore te fuqishem te reaksioneve inflamatore, ku ndikojne ne vazodilatim (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>), te tjeret krijojne vazongushtim (TXA<sub>2</sub>, Leukotrienet C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>). Duke rritur permeabilitetin e vazave, leukotrienet C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, therrasin leukocitet, ndersa leukotrienet B<sub>4</sub>, HETE therrasin qeliza te tjera te pranishme ne vatren inflamatore dhe se bashku me lipoksinat jane pergjegjese per shfaqien e ethes e te dhimbjeve, qe jane shenja klinike te rendesishme te inflamacionit. Perdorimi i antinflamatoreve si aspirina dhe indometacina, te njohura per bllokimin e metabolizmit te acidit arakidonik, njekohesisht ndikojne ne inflamacion duke ulur edemen indore, paksojne dhimbjen dhe ulin temperaturen (ethen).

#### **Enzimët lizozomiale.**

Leukocitet neutrofile dhe monocitet, kur e derdhin permbajtjen e granulave lizozomiale, ndikojne ne thellimin e reaksioneve inflamatore. Ky rol eshte intensiv, kur keto qeliza vdesin ne vatren inflamatore, ku zbrazin enzimat e shumta.

*Leukociti neutrofil*, ka dy tipe granulash: te vogla ose granulat specifike, qe permbajne, fosfataza alkaline, laktoferrina, lizozima, kolagenaza, molekulat e ngjitjes te leukocitit; ndersa granulat e medha (granulat bazofile), jane te mbushura me mieloperoksidaze, proteina kationike, hidrolaza, elastaza dhe disa proteaza neutrale, me veprim te fuqishem proinflamator.

Proteinat kationike klasifikohen ne disa tipa: a. faktori i pasur me arginine ose proteina e bandes-2, qe rrit permeabilitetin vaskular, me çlirim te histamines nga mastocitet; b. proteina e bandave 1, 3, 4, qe rrisin permeabilitetin vaskular, pavaresisht nga prania e histamines; c. proteaza acide, qe degradon proteinat ne pH acid dhe vret bakteriet ne brendesi te fagolizozomeve; d. proteazat neutrale (kolagenaza, elastaza, katepsina G), qe shperbejne strukturat e lendes ekstraqelizore si kolagenin, membranat bazale, fibrinen, kartilagon etj, çka çon ne shkaterimin e indit, si ndodh ne inflamacionet purulente. Keto proteaza, mund te hedhin ne qarkullim nje peptid te ngjashem me kininen, qe reagon me kininogenin, duke formuar lidhje konvergjente te komplekseve enzimatiqe, qe nderhyjne aktivisht ne inflamacion. Proteazat marrin pjese dhe ne zberthimin e faktoreve C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> te komplementit serik, duke krijuar anafilotoksinat (C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>), qe jane pergjegjese te reaksioneve anafilaktike ne inflamacion. Proteazat, mbahen nen kontroll nga sistemi i antiproteazave, qe jane te prani-shem ne plazmen dhe ne lengjet indore



ne formen e *alfa-1-antitripsina*, qe eshte frenues i fuqishem i enzimes elastaza, te prodhuar nga leukocitet neutrofile. Ne rastet e difektit te ketij inhibitori, ndodh veprimi i pakontrolluar i proteazave leukocitare, qe tresin strukturat indore, si ndodh me emfizemen pulmonare.

*Monociti dhe makrofagu*, permbajne enzima te tipit hidrolaza acide, kolagenaza, elastaza e nje aktivizues te plazminogenit, cka deshmon se keto qeliza nderhyjne ne kompleksin e reaksioneve enzimاتيke gjate inflamacionit. Monocitet dhe makrofaget e aktivizuar ne inflamacion, prodhojne nje grup peptidesh te fuqishem, te quajtura *monokina*, ose me sakte citokina, qe bashkeveprojne ne proceset e nderlikuara te imunitetit qelizor dhe ne inflamacion. Krahas ketyre mediatoreve, ne inflamacion nderhyjne interleukina-1 (IL-1) dhe TNF (Tumor Necrosis Factor), qe kane veprim lokal mbi qelizat endoteliale, ku nxisin receptoret e aderences te leukocitit, provokojne sintezen e prostaglandinave dhe sintezen e PAF.

#### **Oksidi nitrik dhe radikalet e lire te oksigjenit.**

Oksidi nitrik (NO) eshte faktor pleiotropik i inflamacionit, i zbuluar si faktor relaksues i qelizes endoteliale, qe shkakton vazodilatin dhe relaks te muskulatures se lemuar te vazave te gjakut. NO eshte gaz i tretshem, qe prodhohet nga qeliza endoteliale, nga makrofaget, si dhe nga disa neurone te trurit.

NO vepron ne menyre parakrine mbi qelizat target, duke prodhuar kinaza nga qeliza e muskulatures, me pasoje shtimin e perqendrimit te gauanozinmonofosfatit ciklik (cGMP), qe nxit disa ngjarje intraqelizore, te cilat çojne ne rilaksin e muskulatures se lemuar te vazave, pra krijon vazozgjerim. Ne sistemin nervore qendrore rregullon çlirimin e neurotransmetuesve dhe rregullon fluksin e gjakut. Makrofaget e perdorin NO si metabolit citotoksik kunder mikrorganizmave dhe kunder qelizave neoplazike. Gjysem jeta e NO eshte e shkurter, vetem disa sekonda, kesisoj veprimi eshte efektiv vetem loklisht ku prodhohet. Ne sintezen e NO marrin pjese 1-arginina, oksigjeni molekular dhe NADPH ne prani te enzimes NO-sintetaza (NOS). Ekzistojne tre tipe NOS:

- eNOS, sintetizohet ne menyre te vazhdueshme nga qelizat endoteliale. Aktiviteti i tij varet nga perqendrimi i  $Ca^{++}$  intraqelizore. Bradikinina, trombina dhe stimuj te tjere te ushtruar mbi qelizen endoteliale, nxisin prodhimin e eNOS duke rritur nivelet e kalciumit.

- nNOS, eshte neuronale. Aktiviteti i saj enzimatik kerkon sasi te medha  $Ca^{++}$

- iNOS, eshte i pranishem ne inflamacion ne shume qeliza si ne hepatocite, ne qelizat miokardiale, ne qelizat e epitelit respirator, ne makrofaget dhe ne qelizat endoteliale. Aktiviteti i iNOS eshte i pavarur nga jonet e  $Ca^{++}$  intraqelizor, por aktivizimi i tij nxitet nga citokinat proinflamatore (IL-1,  $TNF\alpha$ ,  $TNF\gamma$ ) dhe nga lipopolisakaridet e paretit te bakterieve gramnegative.

NO kryen disa role ne pergjigjen vaskulare dhe ate qelizore te inflamacionit: a. shkakton vazodilatin, b. kundershkon aktivizimin e trombociteve (adezionin, agregimin, degranulimin), c. ka veprim baktericid, d. frenon disa karakteristika te inflamacionit te krijuar nga mastocitet dhe kryen rolin e rregullatorit endogen ne rekrutimin e leukociteve. Bllokimi i prodhimit te NO ne kushte normale, nxit rrotullimin dhe ngjitjen e leukociteve ne venulat paskapilare. Ne vecanti, prodhimi i NO perfaqeson nje mekanizem endogen kompensues, qe redukton pergjigjen inflamator. Anomalite ne prodhimin nga qelizat endoteliale te NO verifikohen ne aterioskleroze, ne diabetin e sheqerit, ne hipertension arterial etj.

NO dhe derivatet e tij, ushtrojne aktivitet baktericid, madje ato jane dhe mediatore ne pergjigjen e organizmit ndaj infeksioneve. Aktivitetin antimikrobik NO e zhvillon me keto reaksione: 1. me speciet reaktive te azotit qe rrjedhin nga NO,



2. ndervepron me nje seri metabolitesh antimikrobike; 3. prodhimi i NO rritet gjate pergjigjies te organizmit ndaj infeksioneve bakteriale; 4. ne modelet eksperimentale eshte vertetuar, se kur inaktivizohet geni qe kodifikon enzimen iNOS, shtohet replikmi mikrobik dhe e kunderta, shtimi i prodhimit te NO nga qelizat e ndryshme e kufizon replikimin e mikroroganizmave dhe te qelizave neoplazike.

#### **Faktori aktivizues i trombociteve (PAF).**

Çlirohet nga bazofilet e sensibilizuar prej IgE, vepron ne agregimin e trombociteve dhe leshimin e mediatoreve si histamines e serotoninës. Struktura kimike e PAF-it eshte lipidike, ku faktori aktiv i identifikuar eshte acetylglucylheterophosphocolina (AGEPC). PAF nuk grumbullohet si mediator i paraformuar, por prodhohet shpejt kur qeliza stimulohet. Krahas aktivizimit te trombociteve, PAF krijon vazongushtim, ndersa ne sasi te vogla nxit vazozgjerim dhe rrit permeabilitetin vaskular, me nje efekt 10.000 here me te fuqishem se sa vete histamina. Gjithashtu, PAF rrit aftesine ngjitesë te leukociteve me endotelin vaskular dhe nxit aktivitetin kemiotaktik te tyre. Ky funksion provohet kur PAF injektohet nenlekure, ku si pasoje krijon grumbullim masiv te leukociteve.

Sinteza e AGEPC aktive realizohet nga tipa te ndryshem qelizash, si nga leukocitet bazofile dhe neutrofile, nga monocitet dhe nga qelizat endoteliale. Njekohesisht, PAF mund te veproje dhe mbi qelizat e shenjuara, ne te cilat nxit prodhim te prostaglandinave dhe te grupit te leukotrieneve.

#### **Citokinat dhe kemokinat.**

Prej kohesh ishte njohur fakti, se disa polipeptide te prodhuar nga limfocitet dhe monocitet, te quajtura limfokina ose monokina, luajne rolin e mediatoreve, qe nderhyjne ne proceset inflamatore dhe ne reaksionet imunologjike, ne vecanti veprojne ne thirrjen dhe ne proliferimin e limfociteve. Polipeptide te ngjashme prodhohen dhe nga qeliza jolinfocitare e bashke me keta mediatore, nderhyjne aktivisht ne pergjigjen inflamatorë.

Aftesia e prodhimit te mediatoreve nga qelizat e tjera sugjerojne, qe keto lende te quhen me termin e perbashket citokina, nder te cilat interleukina-1 (IL-1) dhe faktori i nekrozes tumorale (TNF), jane dy me kryesoret, qe implikohen dhe ndermjetesojne proceset inflamatorë.

Citokinat prodhohen kryesisht nga makrofaget e aktivizuar. Nje citokine e ngjashme me TNF, e quajtur dhe limfotoksina (me pare quhej TNF- $\beta$ , per ta diferencuar nga TNF qe emertohej TNF- $\alpha$ ), prodhohet nga limfocitet T te aktivizuar. Grupi i madh i citokinave dhe pse jane prodhime nga gene te ndryshem, shprehin cilesi biologjike te njejta.

- *Interleukina 1*, u izolua ne makrofaget e aktivizuar, por ne fakt prodhohet nga te gjitha qelizat, perfshi limfocitet dhe qelizat endoteliale. Prodhimi i ketij mediatori nxitet nga endotoksinat bakteriale, nga komplekset imune, nga lende toksike, nga materialet nekrotike dhe nga nje numer i madh procesesh inflamatorë.

- *TNF e quajtur dhe katekina*, u izolua ne makrofaget e aktivizuar dhe konsiderohet pergjegjese per lizen qelizore in vitro dhe nekrozen hemoragjike te qelizave neoplazike in vivo. TNF ka rol ne zhvillimin e kaheksise ne te semure, qe vuajne nga infeksione kronike dhe nga neoplazite malinje.

Interleukinat dhe TNF, luajne rol me rendesi ne proceset inflamatorë, ku aktivizojne limfocitet, prodhojne ethen (emertohen faktoret pirogen endogene), nxisin sintezen e proteinave specifike nga qeliza te ndryshme, sidomos te proteinave te fazes akute te inflamacionit ne hepatocite dhe te kolagenazes nga fibroblastet. IL-1 dhe TNF ushtrojne veprim intensive mbi qelizat endoteliale, ku nxisin:

- sintezen e molekulave siperfaqesore te adezionit, qe si dihet komandojne ngjitjen e leukociteve neutrofile, te monociteve e te limfociteve mbi endotelin;



- sintezen dhe çlirimin e PGL<sub>2</sub>, me veprim vazodilatator, ndikojne ne agregim te trombociteve, nxisin sintezen e faktoreve aktivizues te trombociteve (PAF);
- rrisin cilesite prokoagulante dhe ulin ato antikoagulante te qelizave endoteliale, duke e shnderruar siperfaqen endoteliale ne terren trombogenik te rrezikshem.

*Kemokinat*, jane nje familje proteinash te vogla (PM 8 – 10 kD), qe veprojne si faktore kemiotaktik per leukocitet. Deri tani jane identifikuar 40 kemokina te ndryshme, madje njihen edhe 20 receptore per kemokinat. Keto proteina ndahen ne kater grupe ne varesi te mbetjes se cisteines ne strukturen e proteinës mature:

- Kemokinat C-X, veprojne kryesisht mbi leukocitet neutrofile. IL-8 eshte me e rendesishmja ne kete grup dhe sekretohet nga makrofaget e aktivizuar, nga qelizat endoteliale dhe nga qeliza te tjera, duke shprehur aktivitet kemiotaktik mbi neutrofilet, por me pak me monocitet dhe eozinofilet.

- Kemokinat C-C, jane grupi me efekt kemiotaktik per monocitet (Chemo-attractant Protein-1, MCP-1), eotoksina (per eozinofilet), proteina inflamatore e makrofageve-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) dhe RANTES (Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted), te cilat therrasin ne vatren inflamatore monocitet, eozinofilet, bazofilet, limfocitet, por jo leukocitet neutrofile.

- Kemokinat C ( $\gamma$ -kemokinat). Tipi me specifik i ketij grupi eshte limfotaktina, per limfocitet.

- Kemokinat CX<sub>3</sub>C, perfaqesohet vetem nga nje anetar, fraktalkina, e cila ekziston ne dy forma, njera e lidhur me siperfaqen e qelizave (kur ndodhet ne qelizen endoteliale, mund te provokojë ngjitje me endotelin te monociteve dhe te limociteve) dhe nje forme e tretshme, qe formohet nga proteoliza e proteinave strukturele te membranave, e cila ushtron efekt te fuqishem terheqes.

Kemiokinat, e mediatojne aktivitetin e tyre duke u lidhur me receptoret trans-membranor, te kopiuara nga proteina G. Keto receptore te quajtur CXCR (per kemokinen CXC) dhe CCR (kemokina CC), shprein specifitet me lidhje te mbivendosura, ndaj te cileve leukocitet jane ne gjendje te shprehin me shume se nje tip receptori. Disa receptore te CXCR-4 dhe CCR-5, veprojne si bashkerekceptor per nje glikoproteine te mbeshtjelleses te virusit HIV-1, madje jane te implikuara ne lidhjen dhe hyrjen e ketij virusi brenda ne qelize.

#### **Faktoret e rritjes.**

Jane nje grup mediatoresh, qe zoterojne aktivitet kemiotaktik, nxisin proceset e proliferimit qelizor, nderhyjne ne inflamacionet kronike, sidomos ne proceset e riparimit te indeve te demtuara nga inflamacioni, marrin pjese ne sherimin e plagëve kirurgjikale dhe aksidentale. Nder keto mediatore vlen te kujtojmë faktorin e rritjes te epidermes (EGF-Epidermal Growth Factor), faktori i rritjes nga trombocitet (PDGF Platelet-Derived-Growth Factor), faktori i transformimit te rritjes (TGF-Trasforming Growth Factor), faktori i rritjes fibroblasteve (FGF-Fibroblast Growth Factor), dhe beta endotelial Cell Growth Factor ( $\beta$ -ECGF) etj. Mediatore te tjere me efekt kemiotaktik per leukocitet, jane ato qe rrjedhin nga fragmentet e degradimit te kolagenit ose te fibronektines.

#### **4.3.5. Perberja dhe funksioni i eksudatit.**

Rezultati permbledhes i te gjitha proceseve komplekse biologjike, qe bashkeshoqerojne demtimet indore dhe qe ndikojne te mbajne ndezur inflamacionin, do te konkretizohen me formimin e eksudatit inflamator, ne perberje te cilit dallohen dy komponente kryesore:

##### **Komponenti i lengshem.**

Zbrazja e lengjeve plazmatike ne vatren inflamatore nga vazodilatimi dhe nga rritja e permeabilitetit vaskular, prania e shume leukociteve dhe produkteve te



fagocitozes, mediatorët e shumtë kimike, vetë shkaktari, toksinat e ndryshme të lidhura me shkaktarin dhe ato të prodhuara nga dendritet e indit intersticial dhe parenkimatoz, detritet qelizore etj, duke u përzier së bashku formojnë eksudatin inflamator. Masa e eksudatit varet nga patogjeniteti i agjentit shkakesor, nga stadi i zhvillimit të inflamacionit, nga permasat e vatres indore ku formohet etj.

Eksudati ka përmbajtje kimike tepër të ngjashme me plazmen e gjakut, por është më i varfër në proteina dhe ndryshon nga plazma dhe për nga përmbajtja në polipeptide, në acide yndyrore, në acid laktik e në baza purinike. Në përmbajtje të eksudatit bëjnë pjesë dhe bakteriet (shkaktar ose të mbivendosur), egzotoksinat dhe endotoksinat bakteriale, si dhe prodhimet që rrjedhin nga degradimi i tyre si polisaharide, lipide e dyllra.

Përgjithësisht, eksudati mund të përqendrohet në vatren indore ku ka vepruar shkaktari, por mund të grumbullohet dhe në kavitate natyrore, ose të zbrazet nga vatra fillestare, nëpërmjet këtyre hapsirave, në organet kavitare; mund të shpërndahet në sipërfaqet seroze e mbi mukozat, ose mund të depertojë në parietet dhe në brendësi të indeve e organeve. Pjesa e lëngshme e eksudatit kryen funksione të ndryshme si transporton në vatren inflamatorë një mori faktorësh mbrojtës natyral ose të fituar, specifikë dhe jospesifikë; me veprim direkt, ose indirekt, kontribuon në transportin e substancave antibakterale, të antitropave, të opsoninave, të faktorëve të komplementit serik dhe të ilaçeve. Nga ana tjetër, eksudati intensifikon çlirimin e mediatorëve, që thellojnë proceset vaskulo-eksudative, vepron mbi elementet qelizor me origjinë nga gjaku dhe mbi qelizat e parenkimes. Prania e fibrinës në përmbajtjen e eksudatit favorizon kufizimin e vatres inflamatorë, ndërsa prania e lartë në proteina e në glukozë, nxit proliferimin e fibroblasteve dhe zhvillimin e pro-çesëve riparuese.

#### **Komponentet qelizore.**

Pjesa trupore e eksudatit inflamator përbehet nga elementet qelizore me origjinë të ndryshme dhe me role të ndryshme në inflamacion, si dhe nga detritet e mbetura pas shkatërrimit të këtyre elementeve. Prania qelizore nuk duhet parë vetëm si element i përmbajtjes, por edhe si një faktor preciz i përcaktimit morfofunksional të eksudatit inflamator.

Elementet qelizore në përberje të eksudatit janë me origjinë nga gjaku e me origjinë histiogjene. Qeliza janë me origjinë:

a. *hematogene*: leukocitet (neutrofil, eozinofil, bazofil), monociti, limfociti, plazmociti, ku secili prej tyre ka rolin e vet në përgjigjen inflamatorë, që shprehet me modifikimet morfologjike, me sjellje funksionale dhe me prania e këtyre qelizave, në raport me tipin e inflamacionit;

b. *histiogjene*: fibroblasti, makrofagu, qeliza endoteliale, mastociti etj. Në përberje të eksudatit marrin pjesë dhe fragmente e mbetje qelizash të demtuara e të shkatërruar, që dikur i përkisnin parenkimes dhe stromës mezenkimale, ku është ndezur inflamacioni dhe ku është zhvilluar eksudati inflamator.

#### **Qelizat hematogene.**

Janë elementet themelor në përgjigjen inflamatorë e secila prej tyre luan rolin e vet në fillimin dhe zhvillimin e substratit inflamator, ndikon në ecurinë dhe përfundimin e demtimeve morfologjike, të shkatëruara nga inflamacioni në organizëm. Është me interes teorik dhe praktik të prezantojmë fizionomine morfologjike për çdo njërin nga këto qeliza:

*Leukociti neutrofil*, përgjithësisht është qeliza që merr pjesë e para në themelimin e vatres inflamatorë, ku përfaqëson komponentin kryesor përberës dhe jo vetëm në aspektin ndërtimor. Leukociti përfaqëson stadin e fundit të diferencimit të serisë mieloidë, është i paaftë për t'u ndarë, ka gjysem jete 4-5 dite, por në



vatrat inflamatore jeton me pak se 24 ore, ku jane autore dhe viktima te inflamacionit, ose me sakte vetesakrifikohen per te mbrojtur indin.

Leukociti ka permasa 9 - 12  $\mu$  dhe verifikohet lehte nga forma e berthames te segmentuar ne lobe, te lidhura ndermjet tyre me ura karioplazmatike, ka citoplazem te gjere e lehtesisht acidofile te mbushur me granula ne permasa dhe me permbajtje te ndryshme, qe jane dy tipash:

1- Granula bazofile, permbajne *hidrolaza acide* (beta-glukoronidaze, fosfataza acide, alfa-monoksidaza), me aktivitet optimal ne mjedis me pH 5. 0, ku shperbejne materialet organike si proteinat, glukozen, nukleotidet etj.; *proteazat neutrale* (kolagenaza, elastaza, katepsina D e G), qe veprojne mbi kolagenin, elastinen dhe proteoglikanet e lendes bazale, mbi faktorin C3 te komplementit serik, aktivizojne faktoret kemiotaktike dhe kininogenin; *mieloperoksidaza*, (enzima baktericide); *proteinat kationike*, qe jane nje grup enzimesh baktericide, qe rrisin permeabilitetin vaskular e kane efekt kemiotaktik; *lizozimat*, jane enzima hidrolitike me efekt potent baktericid.

2- Granulat specifike, te cilat ne fakt jane organoide teper heterogene te klasifikuara ne tre nentipa: a. granulat e vogla (fosfataza alkaline); b. granulat e mesme (lizozima dhe laktoferrina), c. granulat e medha, kane proteaza dhe d. granulat shume te medha, qe permbajne peroksidaze.

Leukocitet neutrofile kane rol kryesor ne dinamiken e proceseve inflamatore, sidomos ne aktivitetin baktericid, por pas fagocitozes degranulohen e humbin kete funksion. Fati i neutrofilut varet nga natyra e sasia e materialit te fagocituar. Kur leukocitet vdesin, mbeturinat fagocitohen nga monociti.

*Leukociti eozinofil*. Eshte element inflamator, qe deshmon per prani shkaktarësh te posaçem, qe shkaktojne semundje imunitare ose parazitare. Eozinofilet kane nje diameter 12 - 24  $\mu$ , kane berthame te lobulizuar, kryesisht ne dy lobe te lidhura me nje ure karioplazmatike, ndersa ne citoplazem permbajne granulacione te medha acidofile. Ne mikroskopine elektronike, granulat citoplazmike kane forma flucke te mbeshtjella me nje membranë, me shtroje dense e homogjene, ne brendesi se ciles ndodhen struktura kristaloide, me forme katerkendeshe, qe i perkojne nje mieloperoksidaze specifike.

Eozinofilet shtohen ne fazen e voneshme te reaksioneve te hipersensibilitetit dhe krahas fagocitozes te komplekseve imune, implikohen ne aktivizimin e mediatoreve kimike ne inflamacion, ku jane protagonistet me efektive. Aktiviteti funksional i eozinofileve ngjan me neutrofilet. Levizja e eozinofilit realizohet nepermjet diapedezes, duke i u pergjigjur thirrjes te faktoreve te vet kemiotaktik (ECFA) dhe kur arrijne ne vatren inflamatore, fagocitojne bakteriet e micelat e myknave, por kane aktivitet baktericid te moderuar. Shfaqia e eozinofileve ne vatren inflamatore eshte dukuri e voneshme, por jane te dendur ne reaksionet e hipersensibilitetit te tipi 1, ku thirren nga ECFA e çliuar nga mastocitet (Fig. 4. 8). Mendohet se eozinofilet ndihmojne ne shperberjen e ne inaktivizimin e lendes kimike, si dhe ne perfundimin e reaksionit anafilaktik.

Granulat e eozinofileve kane histaminaze (anagoniste e histamines), aril-sufataze (anagoniste e SRSA) dhe fosfolipaze D, qe shperben PAF-in. Prania e eozinofileve ndikon ne zvoglimin e demtimeve lokale ne reaksionet e hiperseen-sibilitetit. Kur eozinofilet vdesin, pjesa kristaline e patretshme, mbetet e lire ne ind, ku krijon kristalet e Charcot-Leyden, qe shihen te pranishme ne gelbazen e te semureve me astma bronkiale, me parazitoze pulmonare, si dhe ne materialet fekale ne te semuret me amebiazes dhe me helmintoza.

*Leukociti bazofil*. Perfageson kuoten me te ulet ndermjet leukociteve qarkulluese, megjithate jo rralle gjendet i pranishem ne vatren inflamatore. Bazofilet



kane berthame me dy lobe hiperkromatike, me citoplazem abondante, me shume granula te medha, te rrethuara nga membraneza, qe ngjyrosen ne menyre meta-kromatike me blu - toluidine ne pH acid. Granulat bazofile permbajne heparine, histamine, acid hialuronik, dermatonsulfat etj.

Leukocitet bazofile kane aftesine te fiksojne IgE ne receptoret e membranes dhe marrin pjese ne reaksionin e hipersensibilitetit te tipit 1. Kur rishfaqen ndaj te njejtit antigen, lidhin antigenin me IgE dhe shkarkojne permbajtjen granulare ne hapsiren jashtqelizore. Leukocitet bazofile shihen ne kolitin ulçeroz, ne semundjen e Crohn dhe ne disa reaksione alergjike te lekures.

*Limfociti.* Eshte i "fundit", por jo me pak i rendesishmi nder protagonistet e inflamacionit. Morfologjikisht diferencohen ne limfocite te vegjel, te mesem e te medhenj. Limfociti i vogel ka diameter 7-8  $\mu$ , citoplazem te pushtuar pothuajse teresisht nga berthama e madhe, e rumbullaket ose ne forme fasule, me copa te medha kromatinike, te dendura e intensivisht te ngjyrosura, qe rrethohen nga nje kordon i holle citoplazme, ku vendosen granula bazofile. Limfocitet e mesem e te medhenj, kane berthame ovale ose me dhembzime te imta, me kromatine ne trajte pllakash te gjera e homogjene, por me te qarta, se e limfociteve te vegjel. Berthama permban 2 ose 3 nukleola ne madhesi te ndryshme.

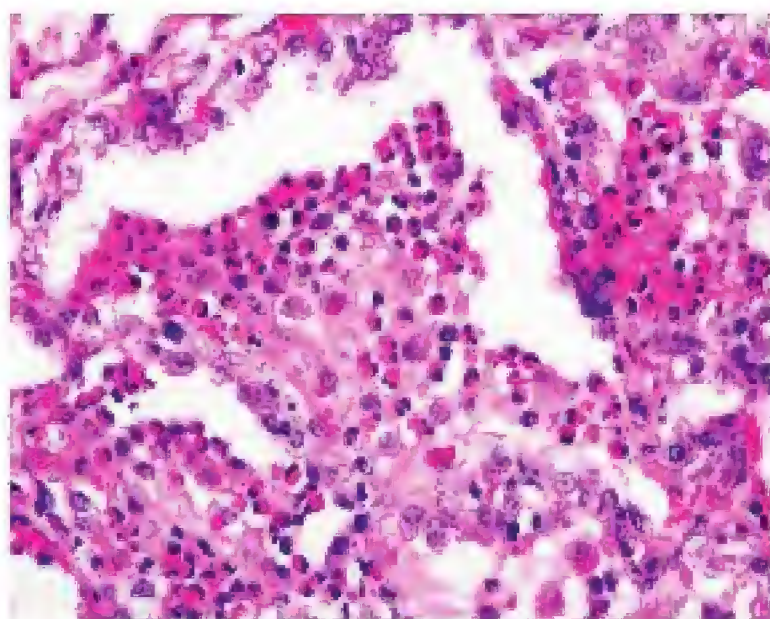


Fig. 4. 8. Inflamacion me leukocite eozinofile.

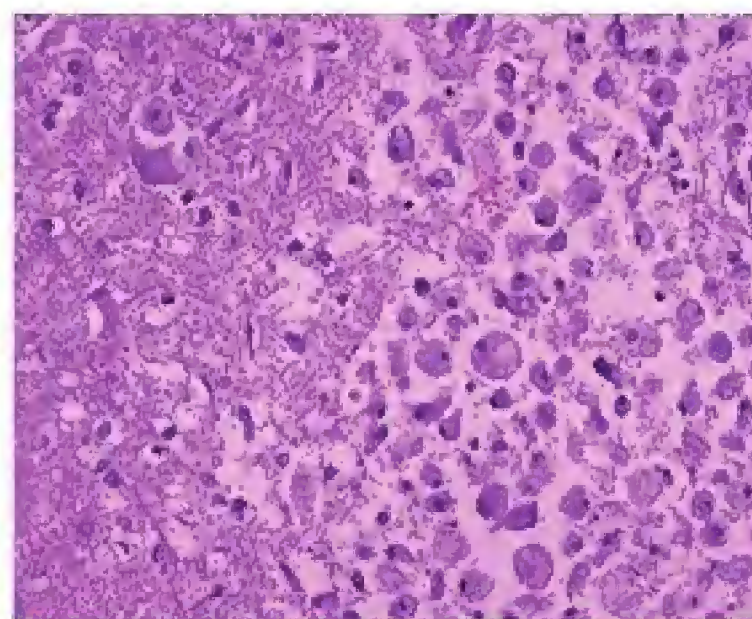


Fig. 4. 9. Grumbullim makrofagesh ne nje vater nekroze te indit trunor.

Citoplazma dhe pse e reduktuar, mbushet mezatariisht me granula bazofile dhe granula te vogla, më shume se ne limfocitin e vogel. Ne raport me origjinen, limfocitet ndahen ne dy kategori: *limfocite T* me prejardhje nga timusi dhe *limfocite B*, me origjine kryesisht nga medulla ossea.

- Limfocitet T, jane pergjegjese per imunitetin qelizor. Pasi kane marre informacionin antigenik nga makrofaget, limfocitet transformohen ne imunoblaste T, qe pas disa ndarjesh qelizore, diferencohen ne disa tipa limfocitesh T efektore, nder te cilet jane limfociti T citolitik dhe limfociti T i memories imunitare.

Limfocitet T citolitike vrasin qelizat tumorale dhe qelizat e ndryshuara nga viruset. Kur aktivizohen, sintetizojne dhe çlirojne citokinat, qe jane mediatore, te cilet e fuqizojne pergjigjien inflamatore. Nje nder citokinat kryesore eshte faktori aktivizuesi i makrofageve MAF, qe nxit grumbullimin e makrofageve ne zonen e demtuar, si ne reaksionin e hipersensibilitetit te tipit 4.

- Limfocitet B, jane pergjegjes per reaksionet e imunitetit humoral. Keto qeliza marrin informacionin antigenik ne dy menyra: nepermjet limfocitit T te aktivizuar dhe nepermjet makrofageve. Pas kontaktit me antigenin, limfocitet B aktivizohen e transformohen ne imunoblaste B, qe proliferojne e diferencohen ne plazmoblaste e me pas ne plazmocite, qe jane qelizat efektore te imunitetit humoral.



Limfociti nuk është i rrallë në inflamacione akute, perkundrazi është fenomen i dukshëm, sidomos në infeksionet virale (hepatiti akut viral, miokarditi viral, pneumonia intersticiale, encefaliti viral etj), ku këto qeliza mbizoterojnë që në stadiet e hershme të fazës akute.

*Plazmociti.* Është qelize me diametër 12-15  $\mu$ , me forme vezake, me berthamë të spostuar në mënyrë karakteristike në një nga polet e qelizes, ka kromatinen të grumbulluar në blloqe kompakte të mbështetur në membranën nukleare, që krijojnë një shembelltyrë tipike rrezatuese, për çka emërtohet berthama në formë rrote. Citoplazma e plazmocitit është homogjene dhe ngjyroset intensivisht, duke shprehur tipare bazofile dhe pironinofile. Në mikroskop elektronik shihet zgjerim i retikulit endoplazmatik të rrudhur, që është i specializuar për sintezën dhe paketimin e imunoglobulinave. Gjysemjeta e plazmociti nuk zgjat më shumë se një javë, janë të shumta në fazat e vonshme të inflamacioneve akute, sidomos në inflamacionet kronike.

*Monociti,* është qelize e mëdha, me diametër 15-20  $\mu$ , e paisur me berthamë në trajtë fasule, me buze të çrregullta, me kromatine të imët të shpërndarë në një rrjetë delikate dhe i paisur me dy nukleola. Monociti, kur arrijnë në inde shndërohet në qelize makrofagale.

Makrofagu ka citoplazmë të bollshme, bazofile e me përmbajtje granulash të shumta bazofile (Fig. 4. 9). Në mikroskop elektronik citoplazma është e pasur me fshikeza pinocitoze, me mikrotubuj, mikrofilamente dhe me zgjatime citoplazmike, që e ndihmojnë të levizë e të migrojë. Granulat bazofile janë dense, homogjene, të pasura me enzima hidrolazike dhe me molekula me aktivitet peroksidazik. Monocitet qarkullojnë në gjak vetëm për 32 orë e më pas migrojnë drejt indeve. Edhe pse nuk janë elemente terminale, kur arrijnë në inde, janë të destinuar të maturohen e të diferencohen, ku krijojnë *makrofagun* (Fig. 4. 9).

Monociti dhe makrofagu, së bashku krijojnë sistemin e fagocitëve mononukleare (SFM). Cilesia levizëse dhe aktiviteti i fuqishëm fagocitar i këtyre qelizave, shoqërohet me praninë në sipërfaqe të receptoreve specifike për fragmentin Fc të imunoglobulinave (antitropave) dhe të receptorit për C3b të komplementit serik. Kur dalin në indet mezenkimale, monocitet shndërrohen në qelize me aktivitet potent makrofagal, të cilat janë quajtur *histiocite*, me gjysem jete 20 deri në 60 dite. Kur histiociti ushtron funksionin fagocitar, atëherë shndërrohet në makrofag, që i tret pothuajse tërësisht substancat e gëlltitura nepërmjet aktivitetit të fuqishëm lizozomial, ose në rast të kundërt, kur nuk arrijnë t'i tresi për mungesë enzimash (si ndodh me hemosiderinen) e ruan për kohë të gjatë në citoplazmë. Qelizat monocitare në inde janë të organizuar në dy grupe funksionale: 1. sistemi i fagocitëve monocitar intravaskular, i përfaqësuar nga qelizat e Kupffer në sinusoidet e mëlcisë, histiocitet e stromes së shpenetkës, të medullës kockore dhe të limfonoduleve; 2. sistemi i fagocitëve monocitar indorë, ku bëjnë pjesë histiocitet e indit bashkëlidhës, makrofaget pulmonar, mikroglia në tru dhe osteoklastet e kockave etj. Këto qeliza kryejnë disa funksione: a. levizin me ndihmën e pseudopodeve; b. prodhojnë substanca me veprim kemiotaktik; c. membrana e tyre përmban receptore specifike për Fc e imunoglobulinave dhe për fraksionin C3 të komplementit serik; d. çlirojnë molekula me aktivitet të fuqishëm biologjik (citokina), që fuqizojnë e zgjasin fazën vaskulare të inflamacionit; e. realizojnë aktivitet fagocitar të shpejtë e potent, që shprehet me gëlltitjen e grimcave brenda 60 - 90 minutave pas kontaktit.

Këto cilesi i japin SFM funksione të rëndësishme: a. pastrimin e vatrës inflamatorë nga lëndet anormale me origjinë ekzogjene (bakterie, parazite, lëndë inerte, toksina) dhe nga lëndë endogene, si fragmente qelizash të nekrotizuara, depo



kristalesh te ndryshme, endotoksina, komplekse imune, antigene); *b.* modulon pergjigjen imunitare ne dy menyra: i transmeton limfocitet informacion antigenik dhe çliron limfokinet aktivizuese te limfocitet T, qe therrasin makrofaget e tjere ne vatren inflamatore duke e shnderruar reaksionin imun ne reaksion inflamator kronik (granulomatoz). *c.* prodhojne enzima proteolitike si kolagenaza dhe elastaza, qe degradojne perberesit e indit bashke-lidhes dhe aktivizojne plazminogenin, qe nxit plazminen (agjent fibrinolitik); *d.* prodhon faktoret kemotaktik per leukocitet; *e.* prodhojne faktoret e koagulimit si faktorin V dhe tromboplastinen, qe nderhyjne ne shnderrimin lokalisht te fibrinogenit ne fibrine; *f.* prodhon citokinet IL-1, TNF etj.

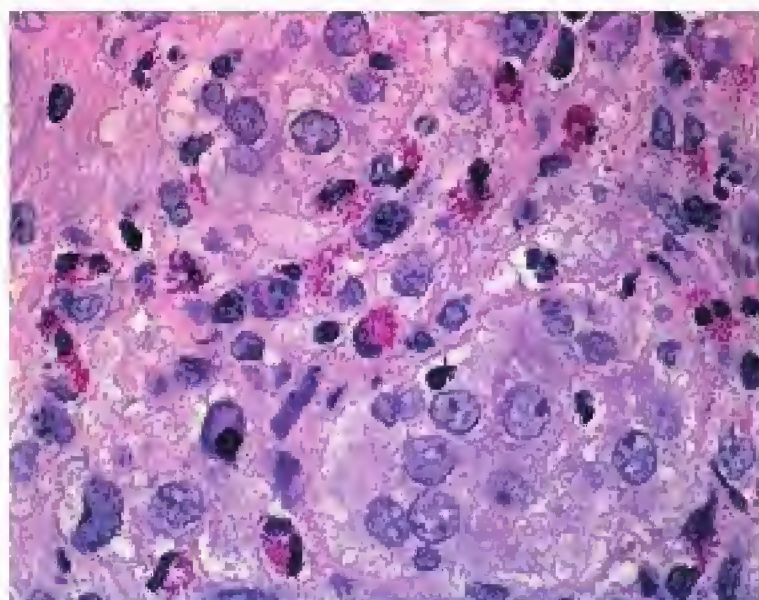


Fig. 4. 9. Prani masive makrofagesh indor.

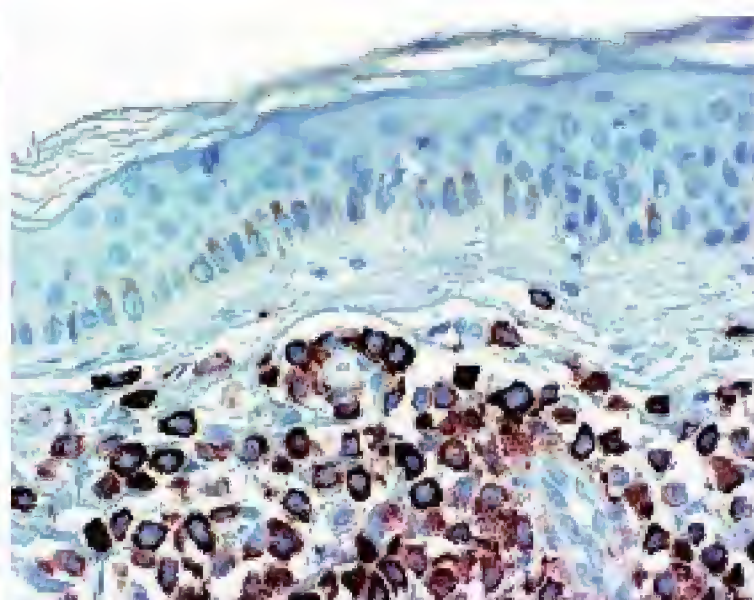


Fig. 4. 10. Prani masive mastocitesh nen derme.

#### ***Komponenti qelizor histiogen.***

Reaksioni inflamator i zhvilluar ne stromen perivaskular te indeve, detyrimisht perfshine ne kompleksin e pergjigjes dhe elementet qelizore, shtrojen fibrilare e lenden e pafiguruar te intersticit, ashtu si dhe qelizat parenkimale.

Pjesmarrja dhe roli i qelizave intersticiales, eshte me interes morfopatogenetik ne lindjen e zhvillimin e procesit inflamator, sidomos te inflamacionit kronik, ne formimin e eksudatit dhe sherrimin e demtimeve indore. Ne keto proçese inkriminohen disa tipe qelizash indore si mastociti, fibroblasti, qeliza endoteliale, qeliza mezoteliale etj.

*Mastociti (qelizat Ehrlich)* (gjerm. Masten – e dhjamosur). Jane tipa qelizash te vecanta te indit bashkelidhes, te shperndara prane dhe pergjate vazave te gjakut, me nje perqendrim me te larte ne pikat strategjike te indeve. Keto qeliza kane tipare te ngjashme me leukocitet bazofile, nga te cilet rrjedhin, por ndryshojne nga permasat, pasi jane me te medha, kane berthame te rrumbullaket, jane polimorfe e me shume granula citoplazmike, qe permbajne substanca aktive si histamina, heparina, serotoninine hidrolaza acide etj (Fig. 4. 10).

Prania e granula-enzimave citoplazmike shpreh aktivitetin sekretues te ketyre qelizave, proçes qe realizohet ne trajten e ekzocitozes. Çlirimi dhe derdhja e enzimeve ne mjedisin jashtqelizor, ndikon ne proçeset inflamatore te hipersensibilitetit anafilaktik.

Me sekretimin e SRS-A (Slow Reacting Substance), mastociti modifikon efektin e goditjes antigen-antitrop dhe ndihmon ne zhvillimin e reaksionit te hipersensibilitetit te vonshem. Ne norme, mastocitet kontrollojne metabolizmin e indit bashkelidhes nepermjet histamines, e cila rrit permeabilitetin vaskular dhe me heparinen, qe depolimerizon proteoglikanet e stromes. Ne inflamacion, mastociti i fuqizon keto funksione e kesisoj lind stimuli “mastocit-histamina”, qe nderhyjne ne rritjen e edemes intersticiales dhe uljen e viskozitetit te lendes bazale te pafigu-



ruar. Keto demtime, me pas therrasin mastocyte te reja, qe perseriten ne menyre ciklike gjate inflamacionit.

*Fibroblastet, fibrocitet, poliblastet e Maksimovitz, qelizat endoteliale, jane grupe qelizash, qe marrin pjese ne strukturen e intersticit te organeve, ku nis e zhvillohet inflamacioni akut. Keto qeliza sigurisht nuk mund te mbetem indifereente dhe pasi perfshihen ne keto proçese, kontribuojne ne pasurimin e kuadrit morfologjik te inflamacionit ne pergjithesi dhe ne formimin e eksudatit inflamator ne veçanti. Eksudati eshte i pasur ne proteina, aminoacide e glukoze, qe influencojne ne perberesit qelizor te intersticiunit, ne veçanti nxisin proliferimin e fibroblasteve.*

#### **4.3.6. Tipat morfologjikë të inflamacionit akut.**

Intensiteti i pergjigjies inflamatore, patogeniteti i shkaktarit, indi ku zhvillohet dhe kompleksi i demtimeve qe rrjedhin, tregojne kuadrin uniform te inflamacionit akut, por me veçori ne menyren e shprehjes kliniko-morfologjike.

Ne varesi te komponenteve perberes, mbizoterimit te elementeve humoral dhe qelizore, kushtezohet formimi dhe tipi morfologjik i eksudatit inflamator, çka ka diktuar klasifikimin e tipave dhe formave te inflamacionit akut, nder te cilet rendisim: inflamacionet seroze, katarhale, serofibrinoze, fibrinoze, hemoragjike, purulente dhe gangrenoze. Nga ky klasifikim rezulton se inflamacioni akut mund te paraqitet ne forma te veçanta morfologjike dhe ne forma te perziera.

##### **Inflamacioni seroz.**

Perfaqeson nje forme te inflamacionit akut i shprehur me demtime, qe reflektojnë pergjigjie indore te nxitur nga stimuj me intensitet te lehte. Ne mikroskop fotonik, inflamacioni seroz shprehet me hiperemi te indit dhe prani abondante eksudati seroz. Keto demtime kryesisht krijohen nga nderhyrja e agjenteve me origjine bakteriale dhe nga faktore fizike (rrezet ultraviolet). Eksudati mbizotërues ne keto demtime eshte leng relativisht i qarte, ose lehtesisht i turbullt, me ngjyre pak sa te verdhe, me permbajtje proteinike, qe grumbullohet ne intersticin e indeve (edema), ne kavitetet natyrale, ose ne siperfaqen e mukozave e te serozave. Eksudati seroz ka permbajtje te larte ne proteina mbi 2, 5 % dhe me peshe specifike mbi 1016, me reaksionin Rivalta pozitiv (reaksioni zhvillohet ne prani te nje globuline te posaçme te precipituesh-me ne mjedis te ftohte, pasi perzihet me solucione te holluara te acidit acetik). Permbajtja qelizore e eksudatit seroz eshte skarse, shihen leukocyte neutrofile te rralle ne fazen e fagocitozes, pak limfocyte, makrofage te izoluar dhe eritrocite te rralle, kryesisht ne fazen e lizes.

Ne kavitetet natyrale seroze, si ne ato pleurale, perikardiale, peritoneale etj., eksudati seroz permban dhe qeliza mezoteliale te deskuamuara. Shembujt tipike te eksudatit seroz jane inflamacionet e pleures (pleuritis), te perikardit (pericarditis), te peritonit (peritonitis), i hapsires artikulare (arthritis), i lekures (dermatitis, qe mund te marri forme serobuloze, p.sh pas djegieve).

Ecuria dhe perfundimi i inflamacionit seroz, si rregull shkon drejt perthithjes se eksudatit ne menyre te shpejte, ose graduale nga ana e eneve limfatike dhe e eneve te gjakut. Jo rralle eksudati seroz kombinohet me fibrine, qe vjen nga rritja e permeabilitetit vaskular, per çka emertohet eksudati serofibrinoz. Nje forme e veçante e inflamacionit seroz me eksudat te perziere eshte meningiti tuberkular, ku lengu cefalorakidian permban dhe fibrine, qe i jep eksudatit pamje te turbullt ne te bardhe, qe klasiket e quanin retikuli i Mya.

##### **Inflamacioni kataral.**

Eshte forme inflamacioni akut, me demtime te avancuara te shtratit mikroqarkullues, i shkaktuar nga nje mori agjentash, qe nxisin hiperemi te shoqeruar



me formim eksudati serofibrinoz te perzier me sasi abundante mukusi. Zhvillohet ne nivelin e mukozave te rrugeve respiratore, ne mukozen e hundes (Fig. 4. 11), ne mukozen digjестive, urogenitale etj.

Mikroskopikisht shpreh hiperemi, edeme te mukozes, qe eshte e infiltruar nga leukocyte neutrofile e makrofage te rralle dhe e mbuluar me eksudat serofibrinoz, i perzier me masa mukusi, i prodhuar nga gjenderrat mucipare e nga qelizat kaliciforme te mukozes. Emertimi kataral bazohet ne karakteristiken klinike te shtimit te mases se mukusit (catarrho – me rrjedhë). Inflamacioni kataral kalon ne disa faza evolutive: fillon si inflamacion kataralo-seroz dhe vazhdon me eksudat kataralo-mukoid dhe perfundon me eksudat kataralo-purulent. Nder format tipike te inflamacionit kataral rendisim: rhinitis catarrhalis, angina catarrhalis, bronchitis e tracheitis catarrhalis, gastritis catarrhalis, enteritis catarrhalis etj.

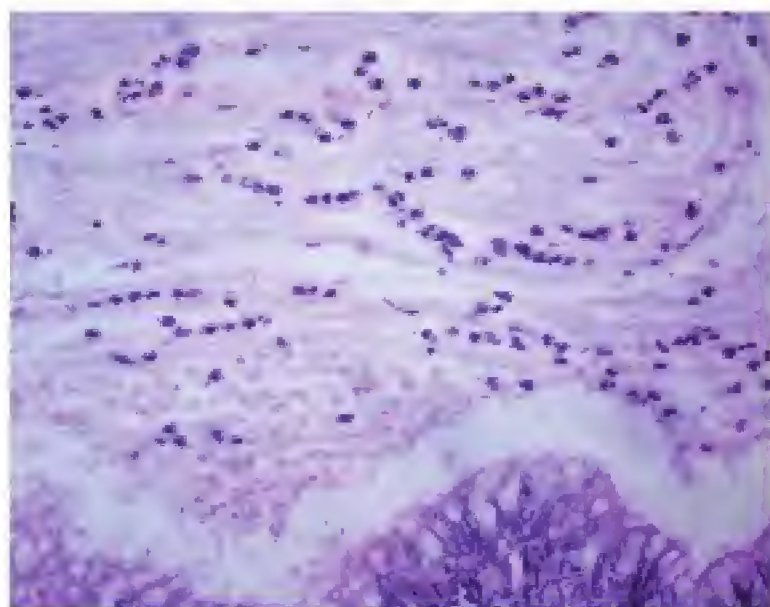


Fig. 4. 11. Inflamacioni katarhal.

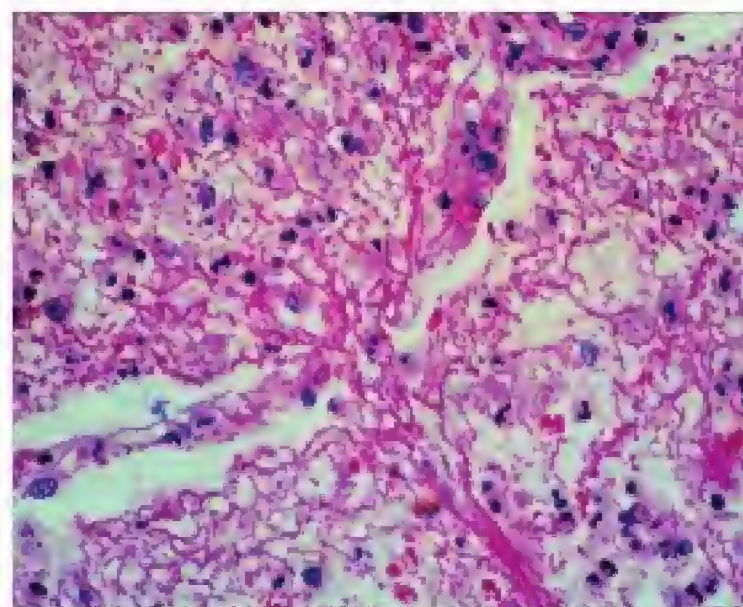


Fig. 4. 12. Inflamacion fibrinoz.

### Inflamacioni fibrinoz.

Shprehet me eksudat te permbytur nga fibrina plazmatike, sidomos nga fibrinogeni, qe çon ne precipitim e masave te fibrines ne vaten inflamatore. Shkaktohet e ketij inflamacioni akut provokojne nje vazodilatim me te avancuar se ne dy format e para, çka shoqerohet me prani te shtuar mediatoresh biokimike, qe rrisin permeabilitetin vaskular ne nivelin e mikroqarkullimit, deri sa te provokojne dalje te fibrinogjenit.

Inflamacioni fibrinoz zhvillohet ne cipat seroze te kaviteteve natyrale pleura (pleuriti), perikardi (perikarditi), peritoni (peritoniti), ne mukozat e traktit te tretjes, ne rruget e frymemarrjes, si dhe ne hapsirat alveolare te pulmoneve.

Morfologjia e inflamacionit fibrinoz, ka veçori dalluese ne sisteme te ndryshme organesh, ku shprehet me karakteristika te veçanta. Ne kavitetet natyrale (pleurale, perikardiale etj), pergjithesisht inflamacioni fibrinoz eshte ne formen e “thate”, me eksudat te lengeshme te paket, keshtu qe fibrina depozitohet ne masa te medha mbi serozat, ku ngjitet imtesisht me mezotelin. Grumbullimi abundant i fibrines brenda kaviteteve e bllokoi krijimin dhe shtimin e eksudatit seroz.

Prania e eksudatit fibrinoz favorizon migrimin ne brendesi te tij fibroblasteve, ku ato proliferojne, duke formuar kordona fibotik. Ne kete terren proliferojne dhe qelizat endoteliale (ndertojne neokapilaret) e kesisoj se bashku me fibroblastet e transformojne precipitatin fibrinoz ne nje bllok indi bashkelidhes te vaskularizuar, qe shpreh tiparet e organizimit te eksudatit fibrinoz dhe formim aderencash fibroze ndermjet dy fleteve seroze. Ne kavitetin perikardial, tkurjet e zemres dhe ndryshimet e tensionit sipërfaqesor te mases se eksudatit fibrinoz, bejne qe depozitat e fibrines mbi fletet perikardiale te zgjaten ne trejte fijejash duke krijuar nje pamje karakteristike te emertuar cor villosum.



Histologjikisht, inflamacioni fibrinoz ka pamjen e një rrjete të dendur fijeash eozinofile, amorfe, të ndërthurura në mënyrë të çrregullta, me formim lakunash të mbushura me eksudat seroz dhe me elemente qelizore si leukocyte neutrofile, makrofage e qeliza mezoteliale të deskumuara.

Në organet parenkimatoze, inflamacioni fibrinoz me tipik ndeshet në mushkëri në formën e pneumonise lobare në fazën e hepatizimit gri, ku alveolat pushtohen nga masa dense eksudati fibrinoz, nga leukocyte neutrofile dhe pneumocyte të deskumuara. (Fig. 4. 12). Në mukozat dhe në epiderme, inflamacioni akut fibrinoz shprehet me tipare morfologjike dalluese, që janë dhe variante kliniko morfologjike ndër të cilat mund të rendisim:

*Inflamacioni fibrinoz "pseudomembranoz"*, është tipik për mukozën e rrugëve respiratore, për aparatitë gastrointestinal (Fig. 4. 13), për qafën e mitres dhe për lekuren. Mukoza e këtyre organeve dhe lekura, nën efektin e veprimtimit demtues të bakterieve, pëson një hiperemi dhe edemë intensive e më pas dalin toksinat bakteriale, që shkaktojnë nekroze të qelizave epiteliale, që shoqërohen me formimin e një eksudati fibrinoz. Koagulimi i eksudatit mbi sipërfaqen nekrotike e të ulçeruar të mukozës, formon një "membranë" sipërfaqësore, me ngjyrë gri të pistë, me konsistencë elastike. Në disa inde, eksudati fibrinoz ngjitet me mukozën ku zhvillon pseudomembrana differike, ndërsa në mukozat e organeve të tjera (trakea), eksudati formon membrana, që shqiten spontanisht ose gjatë kolles e nga kjo karakteristike morfologjike emërtohen pseudomembrana cruposa.

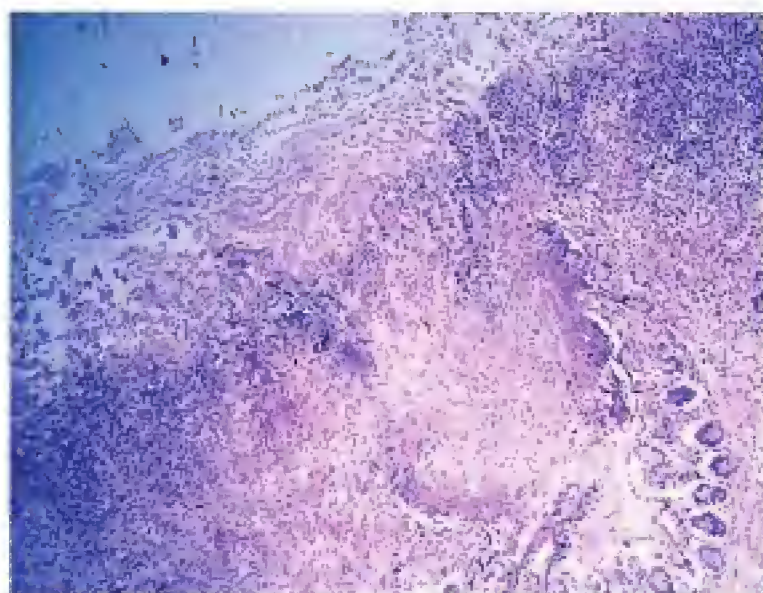


Fig. 4. 13. Inflamacioni pseudomembranoz në zorrë.

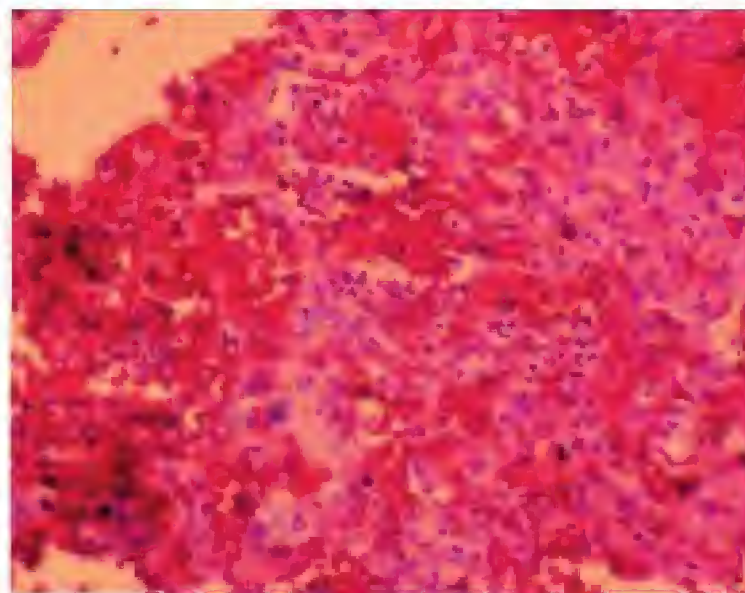


Fig. 4. 14. Inflamacion hemoragjik në mushkëri.

Eksudati fibrinoz mund të eliminohet pasi është shqitur nga epiteli ku zhvillohet, si në rastin e pneumonise krupoze, ku nxirret me kolle në trajtë masash gelbaze, ose mund të pesojë fibrinolizë, që favorizon përthithjen nga enet limfatike dhe nga enet e gjakut, sidomos kur eksudati formohet në kavitetet natyrale si në pleura e në kavitetin peritoneal.

#### **Inflamacioni hemoragjik.**

Është formë më e avancuar e inflamacionit akut, ku shkaktori provokon rritje të ekzagjeruar të permeabilitetit vaskular, aq sa krahas daljes së proteinave plazmatike dhe të fibrinogenit, shkakton dalje masive të eritrociteve, që e përmbysin vatren inflamatorë (Fig. 4. 14). Shpesh herë, prania eritrocitare zhvillohet nga çarja e kapilareve dhe e venulave, nga veprimi geryes i enzimave mbi paretet e kapilareve, si ndodh në rastet me inflamacion tuberkular. Eksudati në këtë tipë inflamacioni ka ngjyrë të kuqe të turbullt.

#### **Inflamacioni purulent (supurativ, i qelbezuar).**

Është forma më e rëndë e inflamacioneve, që shkaktohet nga bakterie piogjene e mykna, ku dem-timet indore karakterizohen me prodhim eksudati purulent



(pusi, qelbi) (Fig. 4. 15). Eksudati purulent mund të jetë i shpërndarë ose i lokalizuar në brendësi të indit në formën e një ose të disa vatrave, ose i përhapur në zonë të gjera të indit dhe organit, ose mbyllet në hapsira natyrore si ndodh me meningitin (Fig. 4. 16). Bakteriet piogene i shtojnë dëmtimet indore, pasi shoqërohen me ardhje masive të leukociteve neutrofile e të makrofageve, të bashkuar me lëngjet dhe proteinat plazmatike si dhe me sasi variabile fibrine.

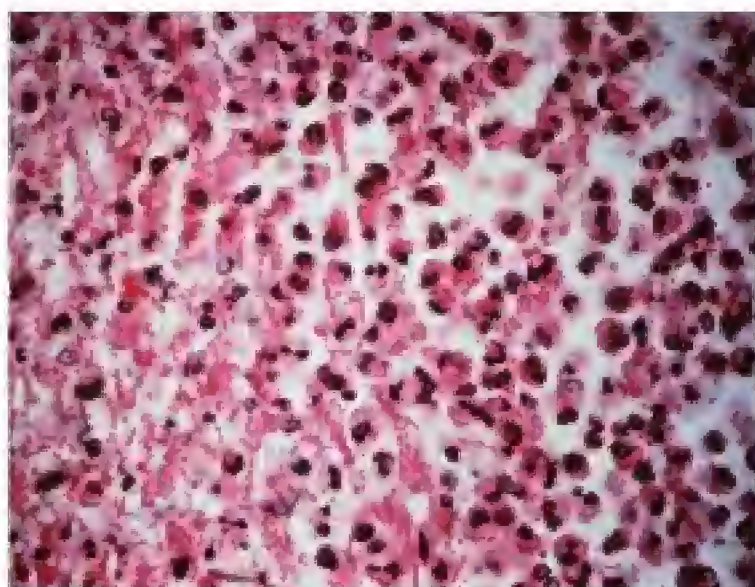


Fig. 4. 15. Eksudati purulent.

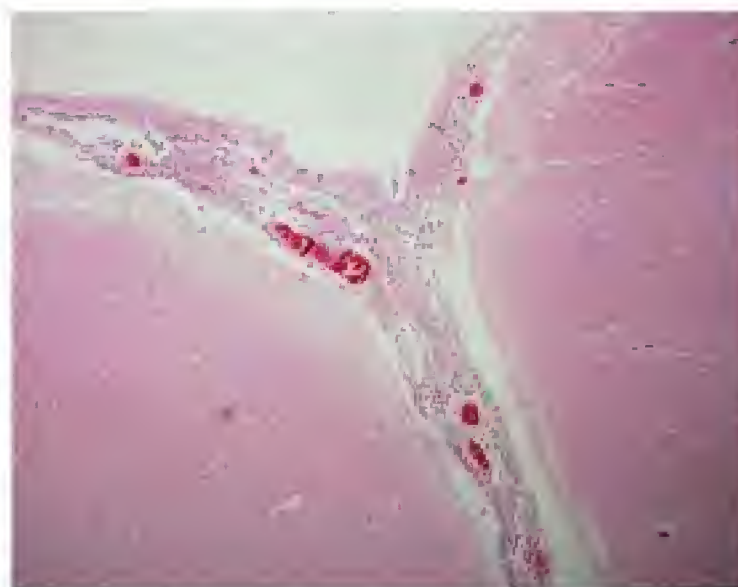


Fig. 4. 16. Meningiti purulent.

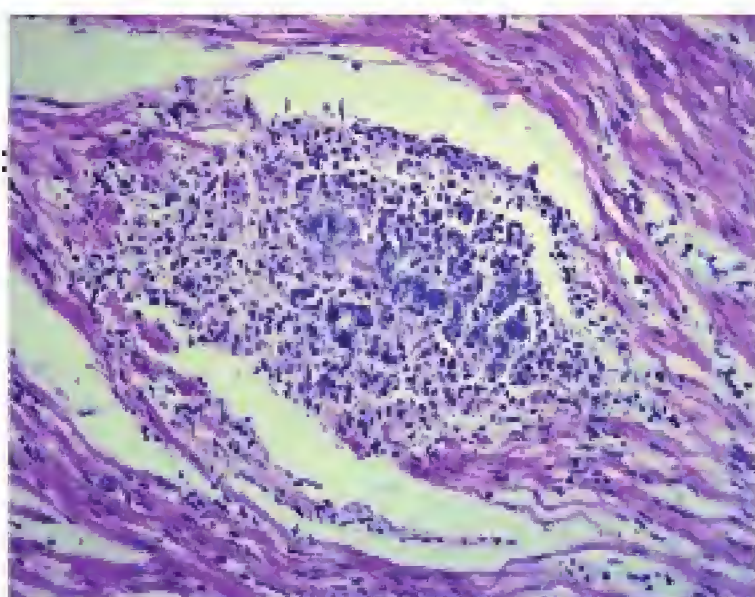


Fig. 4. 17. Inflamacion flegmonoz.

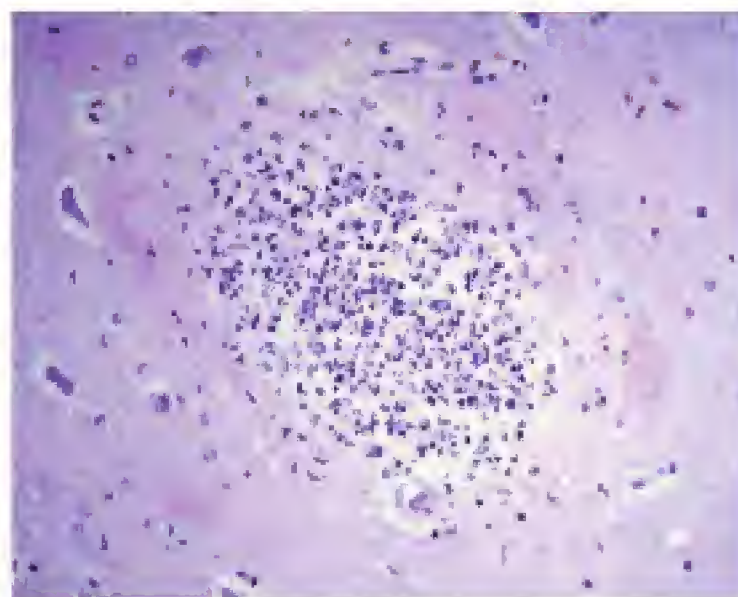


Fig. 4. 18. Vatrë inflamacioni supurativ në tru.

Gjatë procesit të fagocitozës, disa nga bakteriet i rezistojnë shkrirjes enzimatike të leukocitit, të cilët kur shkatërrohen i leshojnë të lira bakteriet piogene dhe enzimat lizozomale. Ky proces përsëritet në mënyrë ciklike nga leukocitet e reja dhe sa më shumë fagocitohen bakteriet, aq më shumë qeliza leukocitare shkatërrohen dhe aq më shumë enzima derdhen në vatren inflamatore. Nga ana tjetër fibrina e pranishme në vatren inflamatore gëlltitet nga leukociti, që me enzimat e tij arrinë të shkatërrojë shpejt dhe njëkohsisht i derdhin enzimat në mjedisin jashtëqelizor, ku shkaktojnë nekroze koagulative, ose nekroze të lëngëzuar të indit, denatyrim të lëndës bazale të pafiguruar dhe autolizë.

Masat e indit të nekrotizuara të përziera me leukocitet e vdekur dhe me enzimat e tyre, formojnë së bashku qelbin, me saktë eksudatin purulent, që perfeksionon substratin morfologjik të inflamacionit akut purulent. Qelbi është eksudat viskoz, i trëzuar, shpesh gjysëm i lëngshëm, në trajtë kremi, me ngjyrë të diktuar nga shkaktari piogen, p.sh. *Staphylococcus aureus* krijon eksudat me ngjyrë të verdhë të artë, *Staphylococcus albus* i jep ngjyrë të bardhë, bakteri *Pyocaneus* i jep ngjyrë të kaltërt, *Pneumococcus* krijon nuanca të gjelbert, *Aspergillus* ngjyrë gri të errët dhe në rastet kur në eksudat shtohet hemoragjia, qelbi marr ngjyrë të kuqerremte, ose ngjyrë ndryshku. Sipas shtrirjes e cilesive të eksudatit në raport



me indin ku zhvillohet e te shkalles se shtrirjes te demtimeve nekrotike, dallohen disa tipa inflamacioni purulent.

- *Furunkuli dhe pustula (i thati)*, jane vatra te vogla inflamacioni purulent te lekures, te perqendruar ne trashesine e epidermes (pustula), ose te shtrira ne thellesi te shtreses ndermjet epidermes dhe dermes (furunkula).

Mikroskopikisht, zona qendrore permban nekrozen kolikuative te indit, koloni bakteriale dhe eksudat purulent, i rrethuar nga reaksioni intensiv inflamator i perbere nga leukocite (PMN neutrofile) dhe nga makrofage. Keto reaksione inflamatore, ne periferi kufizohen nga nje kurore vazash hiperemike.

- *Flegmona*, eshte inflamacion purulent difuz, ku elementet nekrotike te lengezuara dhe eksudati purulent shperndahen nepermjet strukturave te shkrifeta perivaskulare te indit (Fig. 4. 17), ose ndjekin fashat aponeurotike dhe kellefet e tendineve, ku perhapen duke formuar vatra te tjera inflamacioni purulent. Klasiket e quatin celuliti difuz. Shkaktari me i shpeshte i flegmones eshte stafilokoku hemolitik, nje agjent me enzima potente proteolitike (hialuronidaza e fibrinolizina), te cilat shkaktojne nekroze te lengezuar te indeve dhe keshtu krijojne mundesi, qe eksudati purulent te depertoje dhe te perhapet ne strukturat fqinje. Shembulli me komun i keij tipi inflamacioni eshte apendiciti akut flegmonoz, proces patologjik i shpeshte ne praktiken kirurgjike.

Mikroskopikisht shihet edeme, hiperemi e prani masive infiltratesh leukocitesh neutrofile te vendosur ne vatra te shumta e te dendura, por dhe te shperndara ne te gjitha shtresat e apendiksit, (mukoze, submukoze, muskulare dhe ne serozen, ku eksudati purulent shtresezohet ne siperfaqe).

- *Abscesi*, eshte inflamacion akut i lokalizuar dhe i kufizuar, qe permbledh eksudatin purulent te nje zone te gjere nekroze koagulative dhe kolikuative te organit ku zhvillohet. Abscesi ne fakt eshte rezultat i mbjelljes ne thellesi te indeve te baktereve dhe te myknave piogene, ku ne fazat e hershme demtimet morfologjike prezantohen si grumbullim vatror i leukociteve neutrofile, te konservuar ne nje kavitet te neoformuar nga veprimi i enzimeve shkrirese mbi elementet qelizore (nekroze kolikuative), qe e shperbejne stromen e organit (Fig. 4. 18).

Inflamacioni purulent, gradualisht zgjerohet dhe shperndahet duke ndjekur e pushtuar nekrozen progresive te qelizave indore rrethuese. Shume nga leukocitet - fagocite, sidomos ato te zones qendrore, vdesin nen veprimin e enzimeve te veta proteolitike, duke e shnderruar zonen qendrore ne nje mase granulare acido-file, me pamje amorfe, e perbere nga detriti gjysem i lengshem i leukociteve te shkaterruara dhe nga qelizat nekrotike te indit. Kjo vater eksudati purulent, rrethohet nga nje kurore leukocitesh neutrofile, qe krijon nje forme pragu konsistent, e emertuar "membrana piogene", e cila degradon ne periferi, ku shoqerohet me reaksion hiperemie dhe proliferim te elementeve fibroblastik, qe kerkojne ta izolojne dhe ne nje menyre ta riparojne territorin e lenduar. Ne vazhdim, abscesi mbeshtillet nga ind bashkelidhes i vaskularizuar (ind granulacioni), i cili krijon nje barriere kufizuese, qe pengon perhapjen e metejshme te inflamacionit. Ne absceset e vjeter, indi granulomatoz konsolidohet ne periferi si trajte kapsule fibrosklerotike, qe kufizon nje formacion nodular me permbajtje purulente.

- *Empiema*, eshte inflamacion akut purulent, me formim dhe me grumbullim te eksudatit purulent ne brendesi te kaviteve natyrale, qe ne raport me vendin ku eshte zhvilluar merr dhe emertimin si empiema pleurale, perikardiale, peritoneale, e kolecistes, e sinusit maksillar etj.

Per te kuruar furunkulin, flegmonen, abscesin, empiemen e ne vecanti per t'a inkuadruar ne proceset e riparimit indin e demtuar nga inflamacioni purulent dhe destruktiv, krahas perdorimit energjik te medikamente antibakteriale (antibioti-



ket), është e deomozdoshme të zbrazet qelbi nga organi ku është grumbulluar. Nëse nuk zbrazet edhe pse përdoret mjekimi me medikamente, reziduat inflamatorë bëjnë, që në një kohë të dytë, të perseritet inflamacioni.

Zbrazja e qelbit nga abscesi realizohet në disa mënyra p.sh. mund të hapet rastesisht në rrugët natyrore, si ndodh me abscesin pulmonar, që e derdh përmbajtjen në bronke; por zakonisht aplikohet “punktura ose inçizioni dhe evakuimi” i forunkules, i flegmones, i abscesit, i empiemes, duke i shoqëruar këto procedura me vendosjen e detyrueshme të drenit zbrazës. Për abscesin, që është dentim i kufizuar dhe i mbështjellë me kapsul fibrosklerotike, keshillohet heqja totale me intervent kirurgjikal të lezionit së bashku me kapsulën, deri në kufijt e indit të shëndoshe.

#### **Inflamacioni nekrotikoulçeröz.**

Është formë e veçantë e inflamacionit akut, e shprehur me dentime nekrotike dhe purulente, që pasi shkeputen, krijojnë defekte lokale të indit. Është tipik në inflamacionet e mukozës të organeve të traktit gastrointestinal, në mukozën urogenitale, në mukozën e vijave respiratore dhe në lëkurë etj. Dentimet inflamatorë nekrotiko-ulçerözë, përfshijnë vetëm mukozën, ku fenomenet nekrotike dhe purulente eliminohen në zonën qendrore të inflamuar dhe krijojnë një defekt ulçeröz.

Makroskopikisht krateri ulçeröz është një defekt i rumbullakët ose oval (0.5 – 2 cm diametër), me parete pjerrta, madje dhe vertikale, me bazën të sheshtë, të mbuluar me materiale purulente e nekrotike dhe me buzë të ulçerës hiperemike dhe lehtësisht të ngritura si rezultat i edemes.

Mikroskopikisht, prezanton një reaksion inflamator sero-fibrinozo-purulent i shtrirë mbi defektin në trajtën e një tape mukopurulent-nekrotike, i shoqëruar me hiperemi të edemës të mukozës rrethuese dhe me infiltrim me leukocite neutrofile të pareteve të defektit. Forma më tipike e këtij inflamacioni është enetrیتی akut purulent-nekrotiko-ulçeröz i shkaktuar nga stafilokoku.

#### **Inflamacioni gangrenoz.**

Është inflamacion akut i rende, i shkaktuar nga mikroorganizma anaerobe qelbezuese, që kanë orientuar të emertohen inflamacione putride (qelbezues, me erë të keqe). Karakteristikat morfologjike janë pothuajse të njëjta me inflamacionin purulent, me ndryshim, që eksudati në këto formë është i lengshëm, me ngjyrë afërsisht kafe, me pamje të turbullt, me erë shumë të rende, i përzier me detrit nekrotik të indeve ku është zhvilluar.

### **4.4. INFLAMACIONI KRONIK.**

Përfqesojnë dentime inflamatorë, që zgjasin në kohë dhe kanë ecuri të qendrueshme, me substrat inflamator histiovaskular, ku mbizoterojnë qelizat mononukleare me origjinë hematike dhe histiogjene, që shoqërohen me proliferim të vazave të vogla të gjakut dhe të indit bashkëlidhës intersticial, që është përberesi intensiv i vatrës inflamatorë.

Ndryshe nga inflamacioni akut, ku pas një mjekimi efektiv dentimet shuhën dhe zhduken teresisht pa lënë gjurmë, në inflamacionin kronik, stimuli inflamator është i pranishëm për kohë të gjatë, që ndikon që dentimet inflamatorë të vetëmbahen e të vazhdojnë me muaj e vite. Inflamacioni kronik, në plan morfologjik shprehet me karakteristika të veçanta që janë:

- a. prania e infiltrateve mononukleare (limfocite, plazmocite, makrofage);
- b. shkaterimi i indeve;
- c. prania e dukurive riparuese, që përfshijnë proliferimin e vazave të gjakut dhe të indit fibrokonjuktival, që perfundojnë me zhvillimin e fibrozës.



Nga pikpamja klinikomorfologjike, inflamacioni kronik mund të jete manifestim i pavarur, ose i lidhur dhe pasoje e formave të tjera të inflamacionit, i shprehur me cilesite e me poshteme:

- Mund të jete vazhdim i inflamacionit akut, me kusht, që i njejti shkaktar të jete i pranishëm, ose të nderhyjë e të mbivendoset në terrenin indor të lenduar e të pa sheruar. Shembull tipik është rasti i disa bronkopneumonive bakteriale, ku proceset e organizimit të eksudatit i shmangen sherimit dhe perfundojnë në kronicizim të demtimeve inflamatore;

- Mund të jete pasoje e recidivave të episodeve të inflamacionit akut, si ndodh me pankreatitin kronik, i zhvilluar nga perseritja e pankreatiteve akute, të cilët shpesh zhvillohen pa u identifikuar me parë klinikisht dhe që perfundojnë me demtime të natyrës kronike e lëndimin e funksionieve të pankreasit;

- Inflamacioni kronik mund të fillojë si i tillë, në mënyrë tinzare, si përgjigje e ngadalte, të fshelë, të lehtë, pa qenë e nevojshme të ndjekë një proces akut, pra të fillojë, të zhvillohet e të qendrojë si demtim i mirfilltë kronik, si ndodh p.sh me artritin reumatoid, me glomerulonefritet kronike, me hepatitet kronike etj.

Inflamacionet kronike zhvillohen në disa rrethana të veçanta klinike dhe morfologjike, që përcaktojnë dhe kuadrin nosologjik të tyre:

1. Shkaktari persiston gjatë gjithë kohës që ekziston inflamacioni kronik, si rasti i bacilit të Koch në inflamacionin tuberkular, që shkakton një kompleks demtimesh histiovaskulare, nxit prodhimin e antitropave dhe zhvillon reaksione imunologjike të posaçme, që janë karakteristike për sëmundjen e tuberkulozit, ose rasti i treponema pallida, që shkakton sifilisin.

2. Reaksioni inflamator zhvillon një kuader morfologjik tipik, të shprehur me formimin e granulomave, për çka janë emërtuar dhe inflamacione granulomatoze, por mund të zhvillohet dhe me përhapje intersticiale.

3. Shkaktari mund të jete dhe një substancë e padegradueshme e potencialisht toksike endogene ose ekzogjene. Shembull tipik janë grimeat e silicit, një material inorganik i patretshëm, që shkakton sëmundje inflamatore granulomatoze në mushkeri, të emërtuar silikoza.

4. Reaksionet imune të drejtuara kundër indeve të modifikuara, janë të perse-riteshme, rrethana që shihen në sëmundjet auto-immune (artriti reumatoid, lupusi eritematoz sistematik), ose në rastet e veprimtimit permanent të një stimuli antigenik të jashtëm, që provokon prodhimin e vazhdueshëm të antitropave specifike, që e mbajnë ndezur përgjigjen imune me anë të komplekseve imune, të cilët gjatë eliminimit, depozitohen e demtojnë indet si ndodh me glomerulonefritet kronike.

Morfologjikisht, inflamacionet kronike shprehen me demtime produktive, me proliferim të elementeve histiovaskular dhe mononukleare me origjinë hematike, që persistojnë dhe konsolidojnë si substratin morfologjik dhe ecure kronike.

Në themel të inflamacioneve kronike janë qelizat mononukleare me origjinë hematike si makrofaget, limfocitet, plazmocitet, me të cilat bashkohet proliferimi fibroblastik (shtohet indi bashkelidhës) dhe qelizat endoteliale (mobilizohen për të formuar vazat e reja të gjakut në brendësi të inflamacionit produktiv).

Shembelltyra morfologjike e inflamacionit kronik nuk është uniforme, por tepër heterogjene dhe secili tip ka specifikat e veta.

Nga pikpamja etiologjike, shumë inflamacione kronike shkaktohen nga agjenta specifike, që krijojnë një tip demtimi inflamator kronik dhe një tip sëmundje, si p.sh bacili i Hansen shkakton vetëm lepre, bacili i Koch-ut vetëm tuberkulozin etj. Këta shkaktar shoqërohen me prodhim antitropash specifike, që identifikohen me reaksionet alergjik të lëkurës (tuberkulozi me proven e Mantoux) etj. Në rastet kur shkaktari nuk njihet, për individualizimin dhe diagnozën e patolo-



gjise kronike, ndihmojnë demtimet morfologjike tipike si p.sh granuloma epiteloide e sarkoidozes, është me strukture morfologjike tipike, sa dikton diagnozen e sëmundjes të sarkoidozes.

Në ndryshim me inflamacionin akut, në inflamacionet kronike, përmbajtja e eksudatit është skarse, sidomos kur i referohemi kuotes humorale si komponent i inflamacionit. Në inflamacionin kronik mbizoteron infiltrimi me elemente mononukleare dhe proliferimi i indit bashkelidhes, që përben komponentin histioinformativ mbizotërues, për çka këto inflamacione emërtohen *proliferative*.

Në bazë të tipit të demtimeve dhe të karakterit të shtrirjes në indë dhe në organe, inflamacionet kronike mund të zhvillohen në format *intersticiale* ose *granulomatoze*. Këto tipare morfologjike perkojnë dhe me shprehjet kliniko-biokimike të shumë prej sëmundjeve kronike.

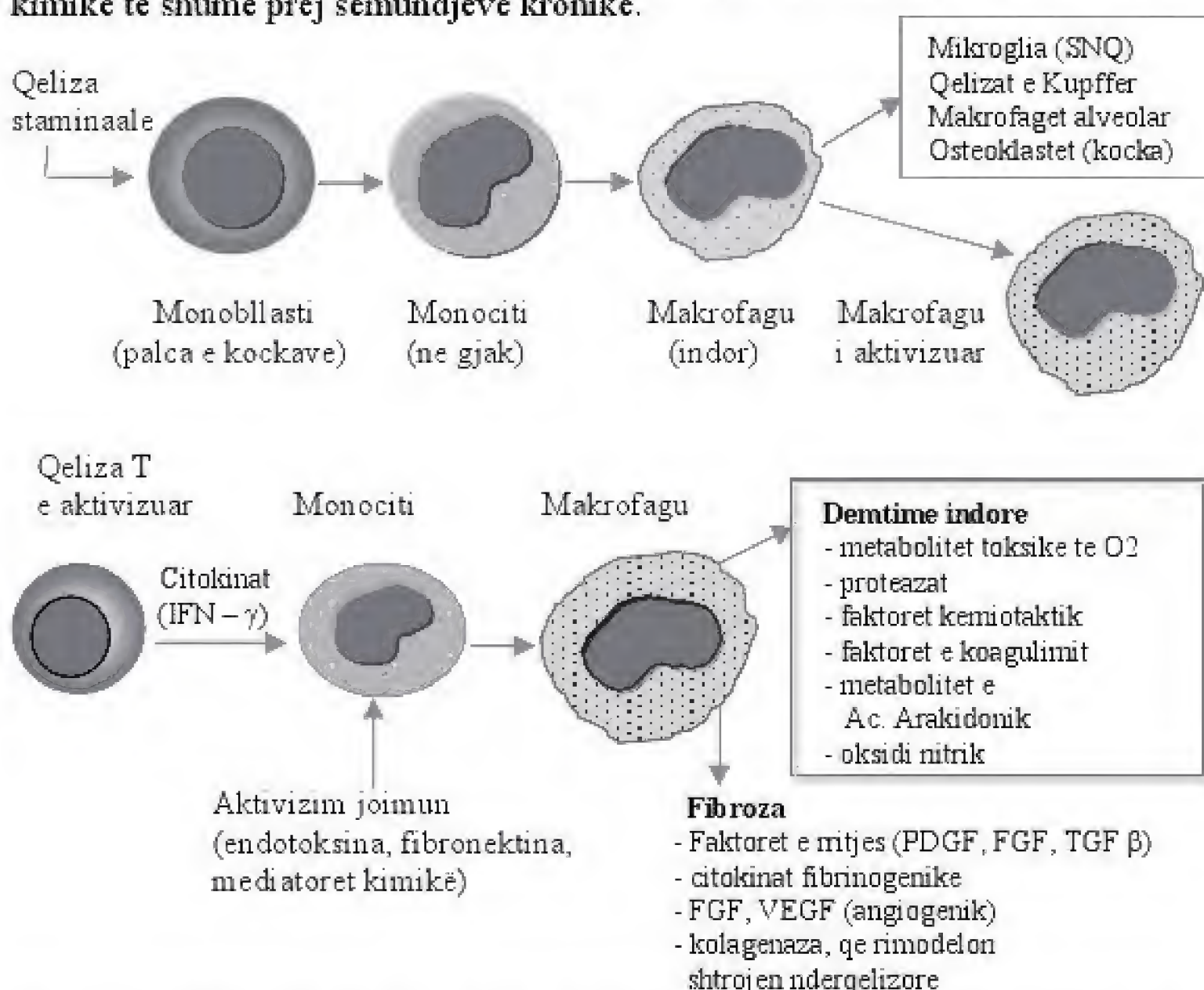


Fig. 4. 19. Paraqitja skematike e rolit të makrofageve në inflamacionet kronike.

#### 4. 4. 1. Qelizat dhe mediatorët kimikë në inflamacionin kronik.

Substrati morfologjik i inflamacionit kronik karakterizohet me: a. infiltrimin indor nga qelizat mononukleare me origjinë hematogjene (monociti, makrofagu, limfociti, plazmociti); b. me proliferimin fibroblastik dhe vaskular, të shprehur me shtimin e indit bashkelidhes, me formim vazash gjaku të reja dhe krijimin e fibrozës indore. Të dy këto grupe qelizash (hematike dhe histiogene), përberese të inflamacioneve produktive, përcaktojnë ecurinë e procesit inflamator kronik.

##### Monociti-makrofagu.

Është përberës i sistemit të fagociteve mononukleare (SFM), i cili formohet nga qeliza të lidhura mes tyre ngushtesisht, me origjinë nga palca e kockave, që përfshijnë monocitet sanguine dhe makrofaget indore. Këto të fundit, shpërndahen në mënyrë difuze në indin lidhor, ose grupohen në organe, si në sinusoidet e melçisë në trajtën e qelizave të Kupffer, si histiocite në stromën e shpenetkës e



ne limfonode, makrofaget alveolar te mmushkerive dhe si osteoklaste ne indin kockor (Fig. 4. 19) etj. Perfaqesuesi i mononukleareve me origjine hematogjene eshte monociti, i cili nis te migroje heret, por pas leukocitit dhe brenda 48 oreve perben tipin qelizor mbizoterues ne vatren inflamatore. Prania e monocitit i dedikohet stimujve kemotaktike te faktorit C5a te komplementit serik, terhiqet nga fibrinopeptidet dhe nga proteinat kationike (te sekretuara nga neutrofilet), nga limfokinat, nga faktori i rritjes trombocitare, nga fragmentet e shkaterrimit te kolagjenit dhe te fibonektines etj.

Monocitet, qe ne fillim, gelltisin me lakmi trupat e huaj, mbeturinat e qelizave te shkaterruara (stromale, parenkimale), eritrocitet dhe mbeturinat e tyre, proteinat e huaja e ne vecanti leukocitet neutrofile te vdekur, qe kane perfunduar fagocitozen. Pasi ka braktisur lumenin vaskular, i gjendur ne spaciumin intersticial, monociti fillon te maturohet e te pershtatet, duke u transformuar ne nje qelize te madhe e me aktivitet potent fagocitues, qe emertohet *makrofag*. Monociti i sapo graduar makrofag, aktivizohet. Ky proces eshte kompleks dhe kryhet ne disa faza, si pergjigjie e stimujve te jashtem qe peson. "Makrofagu i aktivizuar" eshte qelize e madhe, ka citoplazem te bollshme dhe siperfaqe me kreshta, ka permbajtje te shtuar mitokondresh e lizozomesh, qe kane aktivitet te larte te enzimeve hidrolitike dhe me rritje te aktivitetit te membranesh, e cila shton endocitozen. Kjo qelize e modifikuar shpreh aktivitet metabolik aktiv dhe aftesi te larte per te vrame bakteriet dhe qelizat tumorale.

Gjate inflamacionit, aktivizimi i makrofagut nxitet nga disa faktore si:

1. limfokinat (gama interferoni -  $\text{INF}\gamma$ ) te sekretuara nga limfocitet T dhe limfocitet Natural Killer, qe sensibilizohen nga endotoksinat bakteriale,
2. nga nderveprimi direkt me siperfaqet qelizore te mbuluara me fibronektine dhe me produkte bakteriale, pra ndodh nje aktivizim jo imunologjik, qe e turbullon membranen e monocitit.

Makrofaget jane teper te levizshem dhe aktive, si per fagocitimin e trupave relativisht te medhenj, ashtu dhe me pinocitozen e molekulave te tretesheme. Fagocitoza varet nga prania ne siperfaqen e makrofagut te receptoreve specifike per fragmentin Fc te imunoglobulinave dhe te receptoreve per faktorin C3b te komplementit serik.

Makrofagu i stimuluar sekreton nje varietet te madh produktesh, qe jane teper aktive ne inflamacion dhe qe shtohen ose pakesohen ne varesi te bashkeveprimit te kesaj qelize me limfocitin dhe me perberesit e indit bashkelidhes (fibronektina), me faktoret e komplementit serik dhe me agjente te huaj te pranishem ne vatren inflamatore. Pasi transformohet ne makrofag, monociti fiton aktivitet proliferues, proces qe kryhet nepermjet ndarjes mitotike, por qe nuk shkon me tej se dy cikle ndarjeje per cdo qelize te implikuar ne inflamacion.

Makrofagu i modifikuar ka mbijetese te gjate dhe nuk leviz nga vatra inflamatore, ku behet mbizoterues. Proliferimi i makrofageve nxitet nga agjente me virulence te ulet e pikerisht nga lipidet inerte, qe rrjedhin nga degradimi i bakterieve (LPS), ose nga grimca silici te depozituara ne inde. Makrofagu eshte qelize fundamentale per inflamacionin kronik, ku implikohet dhe luan rol aktiv si ne nxitjen e demtimeve produktive dhe ne riparimin e indit te demtuar.

Ne inflamacionet qe zgjasin pak dhe kur çduket shkaktari, makrofaget vdesin ose kthehen ne vazat limfatike e ne limfonodet, ndersa ne inflamacionet e gjata (kronike), ndodh grumbullimi i makrofageve ne vatren inflamatore, qe nxitet nga faktore te ndryshem dhe qe kalon ne disa faza.

a. *Rekrutimi i monocitit nga gjaku qarkullues.* Ky proces drejtohet nga shprehja e molekulave te adezionit dhe nga ndikimi i faktoreve kemotaktik. Keta mono-



cite janë me shumice në vatren inflamatore. Stimujt kemotaktik për monocitet përfshijnë kemokinet e prodhuara nga makrofaget e aktivizuar, nga limfocitet dhe nga qeliza të tjera. Nder kemokinet kryesore rendisim MCP-1, C5a, PDGF, TGF- $\alpha$ , fragmentet e degradimit të kolagenit dhe të fibronektinës, fibrinopeptidet etj. Çdo njera nga kemokinet ka një rol në rrethana specifike, p.sh disa prej tyre grumbullojnë makrofaget vetëm në reaksionet imunitare gjatë hipersensibilitetit të vonuar.

*b. Proliferimi lokal i makrofageve*, ndodh menjëherë pasi kanë braktisur enët e gjakut, duke u bërë elementi mbizotërues në vatren inflamatore.

*c. Imobilizimi i makrofageve* në vatren inflamatore, kryhet nga disa citokina, që i mpijnë dhe i bllokojnë makrofaget në vatren inflamatore.

Pasi aktivizohen, makrofaget sekretojnë një seri produktesh biologjikisht aktive (deri tani njihen mbi 50 lloje), që shërbejnë për të eliminuar shkaktarët dentues të indit dhe për të nisur proceset e riparimit të dëmtimeve inflamatore kronike. Disa nga keto lende po grupojnë me poshte:

- *enzima*: proteazat acide, kolagenaza, elastaza, proteazat neutrale (i aktivizon agjentet fibrinolitik si plazminen, e cila nga ana e saj fuqizon prodhimin e substancave proinflamatore);
- *proteina aktive*: faktoret e komplementit serik, proteinat e koagulimit (faktoret V, VII, IX, e X);
- *metabolite reaktive të oksigjenit* (radikalet e lira të oksigjenit);
- *mediatorët lipidike* (prodhime të metabolismit të acidit arakidonik dhe të PAF);
- *faktoret rregullator të proliferimit dhe të funksionit të qelizave të tjera*, si interferoni (aktivitet antiviral), FGF, VEGF, faktori për qelizat mieloidë primitive; interleukina-1 dhe TNF.

Disa nga keto substanca janë toksike për mikrobet, por dhe për qelizat e indit bujtës, si p. sh metabolitet reaktive të oksigjenit dhe të azotit; proteazat dëmtojnë shtrojen ndërqelizore), citokinet, faktoret kemotaktik shkaktojnë ardhjen e qelizave të tjera, FGF, VEGF nxisin proliferimin e fibroblasteve, depozitim të kolagenit dhe angiogenezën etj. Ky potencial funksionesh i ben makrofaget aleate në mbrojtjen e organizmit ndaj agjentëve dentues, por dhe armik, pasi me të njetat arme mund të shkatërrojnë indin, sidomos kur aktivizohen në mënyrë të papërshtatshme. Megjithatë rikujtojmë se shkatërrimi i indeve është shenjë karakteristike e inflamacioneve kronike.

#### **Qeliza epiteloide.**

Përfaqeson makrofagun e modifikuar, të grumbulluar në brendësi dhe rreth vatres inflamatore, ku paraqitet një qelize me citoplazëm të bollshme, të granuluar, eozinofile, me dukuri hiperplazie, që e ka modifikuar formën në mënyrë të tillë, që ngjan me një qelize epiteliale, çka dikton dhe emërtimin *qeliza epiteloide*. Arsyeja e këtij transformimi të makrofagut në vatren inflamatore kronike, mendohet se lidhet me ndikimin e lipideve të patretshme, që zakonisht janë përbërës strukturalë të shkaktarëve. Fosfolipidet, dylli dhe acidi ftioik, të çliruar nga bacili i Koch, kur fagocitohen nga makrofagu, nxisin modifikimin dhe transformimin e citoplazmës, që i jep qelizës formën epiteloide. I njëjti rezultat është provuar dhe nga veprimi i produkteve, që rrjedhin nga liza bakteriale, nga materialet nekrotike të qelizave të pasura me cefaline dhe në disa tumore malinje. Në aspektin funksional, qeliza epiteloide është me pak fagocituese se vete makrofagu origjinal, por është e pasur me retikul endoplazmik, me aparatit e Golxhit e me vakuola. Gjysemjeta e qelizës epiteloide arrijnë 1-3 javë.

Aspekti histologjik i qelizës epiteloide sugjeron se, modifikimet që ka pësuar, shprehin aftësi të pershtatshme të monocitit, për të kryer me shumë sekretimin



ekstraqelizor se sa fagocitozen. Ky argument bazohet ne faktin se qeliza epiteloidë humb receptoret membranor per Fc (mungesa e tyre veshtireson fagocitozen), por ruajne receptoret per faktorin C3 te komplimentit. Qelizat epiteloidë jane tipike ne inflamacionet granulomatoze, qe zhvillohen ne reaksionet e hipersensibilitetit te tipit IV.

#### **Histiociti.**

Disa nga monocitet e indit bashkelidhes pesojne modifikime te veçanta, sa ndryshojne dukshem shembelltyren origjinale. Monociti i modifikuar, qe per nga forma e veçante eshte emertuar histiocit, ka nje specializim te larte ne proceset e endocitozes (pinocitoza, fagocitoza) dhe ne tretjen enzimatiqe intraqelizore te shkaktareve, sidomos te bacileve acidorezistente. Disa semundje kronike si lepra, zhvillojne inflamacion kronik granulomatoz, me grumbullim masiv qelizash histiocitare, qe paraqiten me berthame te vogel, zakonisht qendrore dhe me citoplazem te bollshme te vakuolizuar, qe permbane ne brendesi grupe bacilesh te Hansen, te paketuar rreth berthames.

#### **Limfociti.**

Eshte i pranishem dhe i implikuar si ne pergjigjien imunitare humorale, ne ate qelizo-mediata dhe ne proceset inflamatore kronike te tipit jo imunitar. Edhe pse arrijne te fundit ne vatren inflamatore, limfocitet behen protagonistet e emtimeve inflamatore kronike. Krahës shperndarjes te çrregullt e difuze, limfocitet preferojne nje pozicion periferik ne vatren inflamatore, ku vendosen ne trajte kurore rreth demtimeve inflamantore, si ndodh ne granulomat tuberkulare dhe te sarkoidozes. Ne inflamacion marrin pjese si limfocitet T dhe limfocitet B.

*Limfocitet T* jane pergjegjese te imunitetit qelizor dhe pasi marrin informacionin antigenik nga makrofaget, transformohen ne imunoblaste T, qe pas disa ndarjesh qelizore diferencohen ne tipa te ndryshem limfocitesh T efektore, nder te cilet me rendesi ne inflamacionin kronik jane limfocitet T citolitike dhe limfocitet T te memories imunitare.

*Limfocitet B*, jane pergjegjese ne reaksionet e imunitetit humoral, ku marrin informacion antigenik ne dy menyra: nga limfocitet T te aktivizuar dhe nga makrofaget aktiv ne vatren inflamatore. Limfocitet e aktivizuar sintetizojne dhe çlirojne ne vatren inflamatore nje mori mediatoresh, te cilet fuqizojne e zgjasin pergjigjien inflamatore si: citokinat (IFN- $\gamma$  interferoni, aktivizuesi i makrofageve, i cili nxit grumbullimin masiv te makrofageve ne zonen e demtuar, fenomen qe e shohim ne reaksionet e hipersensibiliteti te vonshem te tipit 4); çliron interleukinat (IL-1, IL-2), TNF, faktoret e rritjes (Epidermal Growth Factor - EGF, Nerve Growth Factor-NGF, Platelet Derived Growth Factor-PDGF, Multicolony Stimulating Factor-MSF), Somatomedina etj.

#### **Plazmociti.**

Eshte me origjine nga limfocitet B dhe prodhon antitrupa. Ndeshet shpesh ne vatrat inflamatore me origjine imunitare, por nuk mungon dhe ne demtime me natyre joimunitare. Plazmocitet marrin pjese ne fazat e voneshme te inflamacionit akut, por jane me shumice ne inflamacionet kronike, ku perbejne kuoten qelizore kuantitativisht mbizoteruese. Keto qeliza sintetizojne e leshojne antitrupa, te drejtuara kunder shkaktareve te inflamacionit kronik, por dhe kunder perberesve indor te demtuar.

#### **Eozinofili.**

Eshte element i pranishem ne inflamacionet kronike me origjine imunitare dhe ne semundjet parazitare, ku shpesh krijojne granuloma eozinofilike. Si komponent i inflamacionit shfaqet ne fazat e voneshme te reaksioneve te hipersensibilitetit, ku implikohen ne fagocitozesn e komplekseve immune dhe aktivizimin e



mediatoreve biokimike. Eozinofilet arrijne ne vatren inflamatore si pergjigje ndaj thirrjes kemotaktike nga ECFA e çliroar nga mastocitet.

Eozinofilet aktivizohen ne fagocitozen e bakterieve, te myknave dhe te parazitëve, paçka se aktiviteti baktericid eshte modest. Qelizat eozinofile edhe pse te vonshme, jane te shumta gjate reaksioneve te hipersensibilitetit te tipit 1, ku kontribuojne ne shperberjen dhe inaktivizimin e mediatoreve biokimike te çliroara nga mastocitet, duke ndikuar ne mbylljen e reaksionit anafilaktik e kesisoj minimizojne demtimet lokale nga reaksionet e hipersensibilitetit.

#### Qelizat gjigande.

Jane tipa te veçante qelizash, me permasa 40-50  $\mu$ , me citoplazem te bollshme eozinofile, me shume berthama, madje mund te permbajne deri 50 berthama. Keto qeliza jane tipike per nje grup inflamacionesh kronike dhe formohen nga fuzionimi i qelizave epiteloide, te shoqeruara vetem me ndarje sopradike te berthames, por jo te citoplazmes, per çka qeliza merr pamje sinciciale.

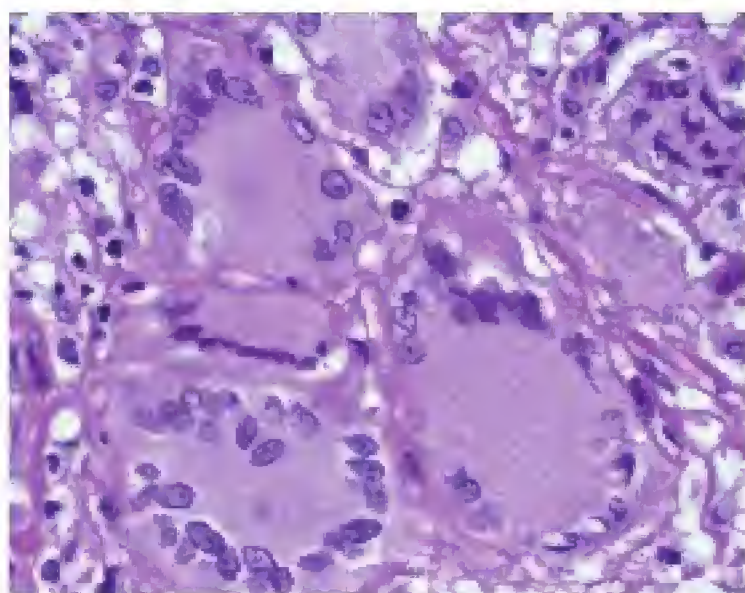


Fig. 4. 20. Qelizat multinukleare te Langhans.

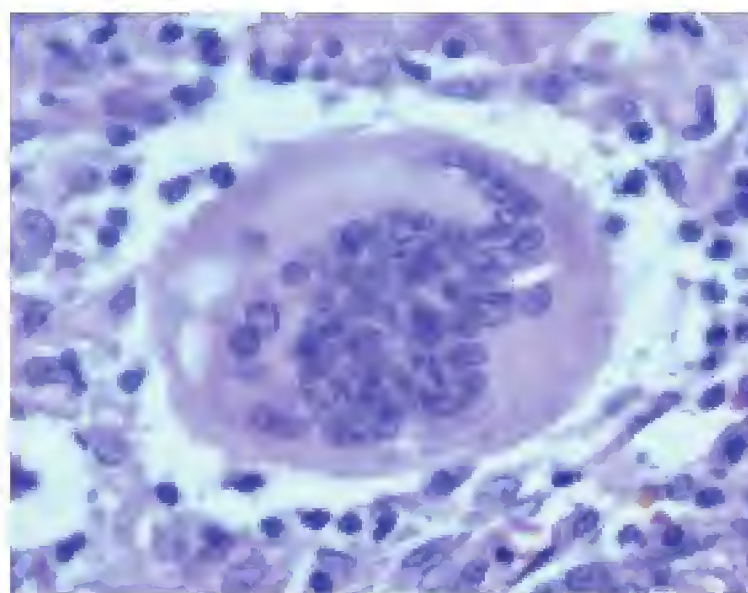


Fig. 4. 21. Qeliza gjigande e Müller.

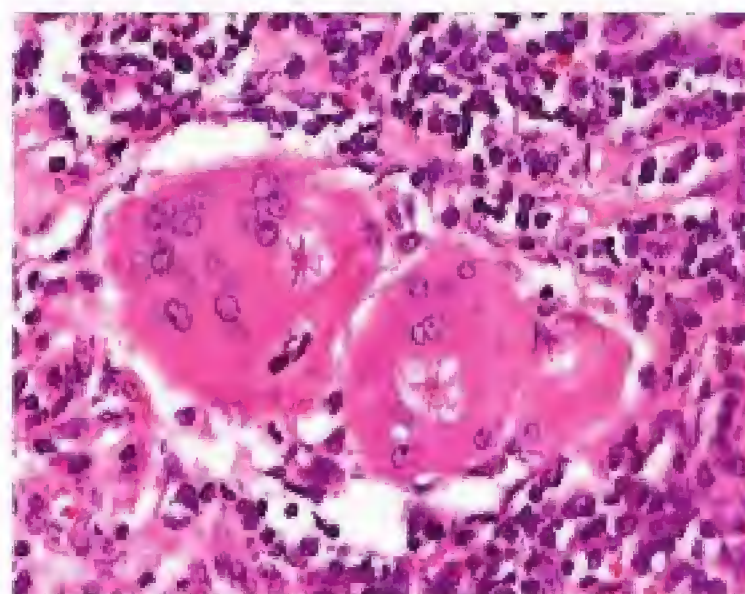


Fig. 4. 22. Trupzat asteroide intraqelizore.

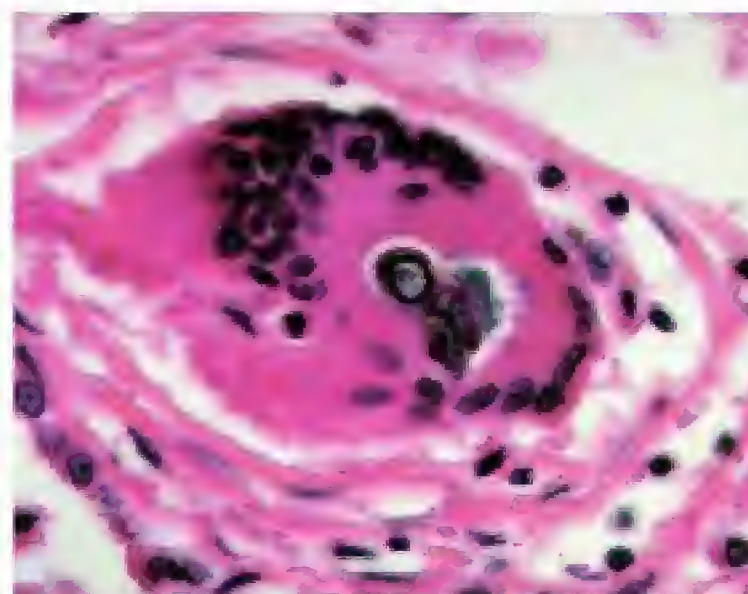


Fig. 4. 23. Trupat e Schaumann intraqelizore.

Formimi i qelizave gjigande nxitet nga substancat lipidike te patretshme dhe rezistente ndaj enzimeve lizozomiale (rasti i dyllrave ne bacilin e TBC) dhe nga prania e nje grupi citokinash te sekretuar nga limfocitet T te ativizuara. Mediatori limfocitar qe kontrollon formimin e qelizave gjigande multinukleare eshte *Faktori i Fuzionit te Makrofageve* (MFF - Macrophage Fusion Factor). Qeliza gjigande e humb funksionin fagocitues, nuk vret shkaktaret, as qelizat tumorale e nuk aktivizohet nga limfokinat, por permbane dhe sekreton hidrolaza acide, qe shkaktojne nekroze kolikuvative ne pjesen qendrore te inflamacionit granulomatoz. Ne disa tipe qelizash gjigande, shkaktari pasi hyne ne citoplazem, mbetet i depozi-tuar dhe i pa tretur. Dallohen dy tipa qelizash gjigande



- *Qeliza gjigande e Langhans*, ka citoplazem të bollëshme e nukleuse të shumta, të vendosur në skajet e citoplazmes në forme patkoj (Fig. 4. 20). Kjo qelize shihet në granulomen tuberkulare dhe në granulomen e sarkiodozes, ku në këto të fundit përmban në citoplazem të ashtuquajturat trupat asteroide (struktura lipidike të denaturuara) (Fig. 4. 22) dhe trupzat e Schaumann, që janë koncentrimet e kalcit me vende qarkore (Fig. 4. 23), që në mikroskop me dritë të polarizuar janë birefringjente.

- *Qeliza gjigande e trupave të huaja (qeliza e Müller)*, janë më të mëdha se qelizat e Langhans, kanë citoplazem më të gjërë dhe grumbull të madh berthamash të vendosur në mënyrë të çrregullt, që pushtojnë teresisht qendrën e citoplazmes (Fig. 4. 21). Një ndër tiparet e qelizave të Müller është vendosja rreth trupave të huaj në vatren inflamatorë, madje jo rrallë përmbajnë në citoplazem shkaktarin (bakterie, lende inerte). Këto qeliza nuk përmbajnë enzime të pershtatshme për të tretur materialet që gëlltisnin. Qelizat gjigande multinukleare të Müller nuk ndahet dhe ka një gjysëmjetë të shkurtër.

#### **Fibroblasti dhe qeliza endoteliale.**

Këto dy qeliza, zoterojnë një potencial proliferativ, me rol në zhvillimin dhe në perfundimin e inflamacionit kronik. Mekanizmat, që çojnë në rekrutimin dhe proliferimin e fibroblasteve dhe shtimin e kolagjenit në vatren inflamatorë, lidhen me sekretimin nga ana e makrofageve të faktorit të rritjes së mezenkimes (MGF), ndërsa proliferimi i vazave të gjakut në brendësi të vatrës inflamatorë, nxitet nga FGF dhe faktori angiogenik (VEGF), që provokon proliferimin e qelizave endoteliale dhe neoformimin të vazave kapilare. Këto procese, mediatohen dhe nga faktorët e rritjes të çliruar nga trombocitet e aktivizuar dhe nga fibronektina, të cilët nxisin ardhjen dhe proliferimin e fibroblasteve "in vitro". Në fakt, fibroblastet aktivizohen, që në ditën e katërt të inflamacionit akut, ndërsa në format kronike, janë të pranishëm që në fillimin dhe mbizoterojnë në vazhdimësi e së bashku me qelizat endoteliale marrin pjesë aktivisht në ndërtimin e indit të granulacionit e më pas në zhvillimin e fibrozës dhe të sklerozës të vatrës inflamatorë, duke krijuar dhe cikatricen pasinflamatorë.

Ecuria kronike dhe prania e komponenteve proliferative, nxitet nga makrofaget e nga limfocitet, që bashkeveprojnë ndërmjet tyre, në përpunimin dhe në sekretimin e faktoreve bioaktive, që nxisin proliferimin e fibroblasteve e të qelizave endoteliale. Proliferimi intensiv i fibroblasteve në vatren inflamatorë, ndiqet nga fenomenet e maturimit të këtyre qelizave, që perfundojnë me zhvillimin e fibrozës, madje dhe të sklerozës (cikatriceja), që e deformon organin ku zhvillohet. Këto dukuri i konstatohen në disa sëmundje, që kanë në themel procese inflamatorë kronike si cirroza e mëlçisë, nefroskleroza, glomerulonefritet kronike, pielonefriti kronik atrofik. etj.

#### **4. 4. 2. Tipat morfologjikë të inflamacionit kronik.**

Rëndësia e përgjigjies inflamatorë specifike në nxitjen e reaksioneve proliferative kronike, shprehen me dy tipa morfologjik kryesorë: a. inflamacione intersticiale dhe b. inflamacione granulomatoze.

##### **Inflamacioni kronik intersticial.**

Në këtë grup të gjërë inflamacionesh kronike, demtimet përzgjedhin intersticin e organeve, ku zhvillojnë infiltrate difuze mononukleare, (limfocite, monocite dhe plazmocite), që bashkeshoqerojnë dukuritë proliferative të elementeve mezenkimale. Në rastet kur demtimet nuk regredojnë, proliferimi i fibroblasteve bëhet agresiv, shoqërohet me sekretim të shtuar të fibrave kolagjene, që grumbullohen në intersticin e inflamuar, duke shtypur e demtuar qelizat parenkimatoze.



Ne kete menyre, inflamacionet kronike intersticiale shkaktojne deformimin arkitonik dhe uljen e kapacitetit funksional te organit. Ekzistojne tipa te vecante inflamacionesh kronike intersticiale:

**Inflamacione produktive me mbizoterim intersticial.** Zhvillohen ne intersticin e organeve, ku mblidhen infiltrate difuze qelizore si limfocite, monocite e plazmocite, qe bashkeshoqerojne proliferimin fibroblastik, i ndjekur nga mbiprodhimi i fibrave kolagene, qe perfundojne ne fibroze dhe me pas ne zhvillimin e sklerozes intersticiale, si ndodh me hepatitin kronik, qe perfundon me cirroze te melqise, ne mushkeri me zhvillimin e fibrozës idiopatike intersticiale (semundja Hamann Rich) (Fig. 4. 24) etj.

**Inflamacionet intersticiale perivaskular.** Jane nje grup demtimesh te shkakura nga viruse, rikezie e nga treponema pallida gjate sifilisit dhe qe shprehen me nje kuader morfologjik produktiv te perqendruar ne menyre preferenciale rreth eneve te gjakut (Fig. 4. 25). Vatra inflamatore perbehet nga infiltrate elementesh inflamatore limfocitare dhe monocite, te bashkeshoqeruara me ekspansion te moderuar plazmocitesh, qe grumbullohen ne intersticin pervaskular edematoz, duke u shprehur me formimin e nje orbite boshe perivaskulare. Format me tipike jane encefalitët virale dhe poliomieliti, gjate te cilave infiltratet mononukleare, perqendrohen ne stromen rreth vazave te trurit dhe te medulles oblongata, ku marrin formen e nje manshete inflamatore perivaskulare.

**Inflamacionet kronike histiocitare.** Jane forma inflamacionesh kronik, te prezantuar me infiltrim difuz te indeve nga fagocitet e sistemit mononuklear dhe ne vecanti nga histiocitet, si shihen ne infeksionet intestinale te shkaktuara nga salmonela. Ne kete semundje, demtimet inflamatore jane difuze dhe krahas prekes te traktit gastrointestinal (hiperplazia, infiltrimi histiocitar i pllakave te Payer dhe ulceracionet mukozale), perfshijne dhe limfonodet, shpenetken dhe melqine, ku formohen infiltrate intersticiale histiocitare, qe mund te paraqiten ne trajte aglomeratesh, me pamje nodulare.

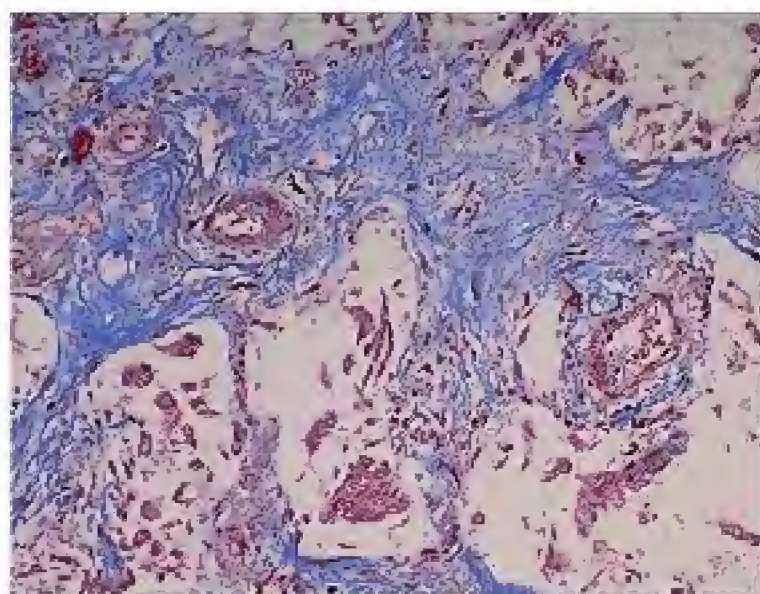


Fig. 4. 24. Fibroza idiopatike intersticiale ne mushkeri (Semundja e Hamann Rich).

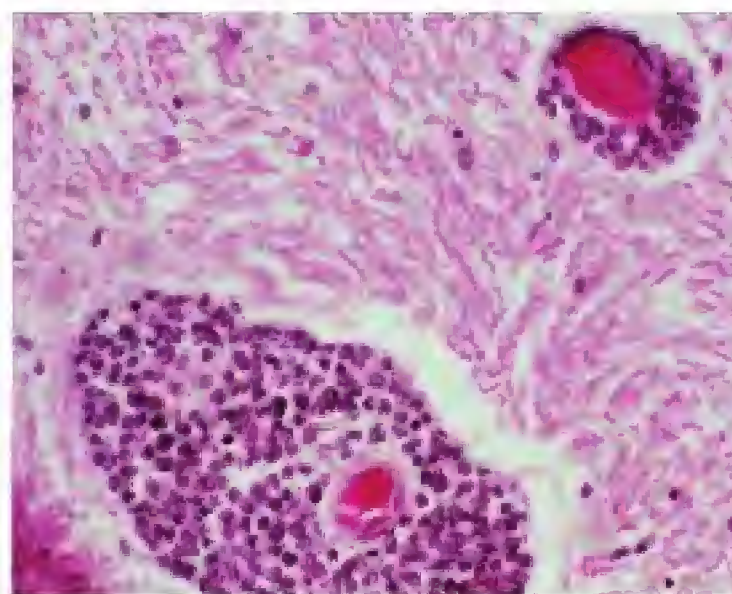


Fig. 4. 25. Inflamacion intersticial perivaskular (me mononukleare) i trurit.

### **Inflamacionet granulomatoze.**

Jane nje model morfologjik i vecante i inflamacioneve kronike, te krijuar nga agjenta patogene, qe nxisin pergjigje inflamatore proliferative te kufizuara ne inde. Inflamacionet granulomatoze jane karakteristike per disa semundje imunitare, infektive dhe jo infektive, te shprehura me ecuri klinikomorfologjike kronike si tuberkulozi, lepra, sarkoidoza, aspergiloza, sifilisi, bruceloza, etj.

Morfologjikisht, kjo forme inflamacioni kronik shprehet me pranine e nje ose te disa formacioneve morfologjike nodulare, te emertuara **granuloma**, qe jane aglomerate limfocitesh dhe qelizash makrofageale te modifikuara d.m.th qeliza



epiteloide o histiocite te vendosura ne trajte pallisade (gardhe) njera mbi tjetrin, duke krijuar formacione nodulare, qe arrijne permasa nga 0,5 mm deri ne disa centimetra. Si kemi spieguar ne pjeset e me pareshme, qelizat makrofage te modifikuara dhe te shnderruara ne epiteloide, zmadhohen, krijojne raporte te ngushta ndermjet tyre, shperndahen dhe sillen ne menyra te vecanta, sidomos ne raport me uljen e ndjeshme te aktivitetit fagocitar e rritjen e aftesise proliferative, duke u bere kesisoj elementi baze ne ndertimin e granulomes.

Krahas ketyre qelizave, ne perberje te disa granulomave marrin pjese dhe qeliza gjigande multinukleare, qe jane teper aktive ne ndertimin e granulomes, madje permbajne ne brendesi te citoplazmes dhe shkaktarin, si ndodh me granulomen nga silikoni (Fig. 4. 26), ose ne granulomen e semundjes se lepres.

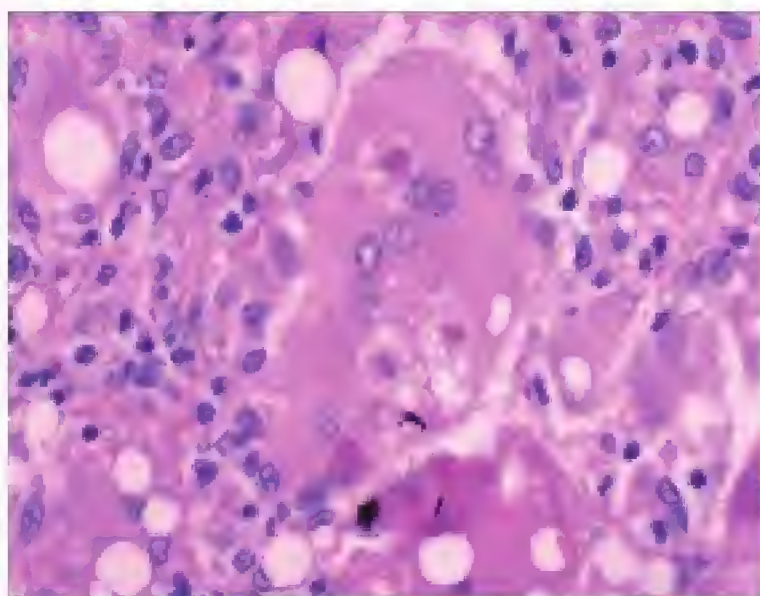


Fig. 4. 26. Qeliza gjigande multinukleare e tipit Muller ne granulomen nga silikoni.

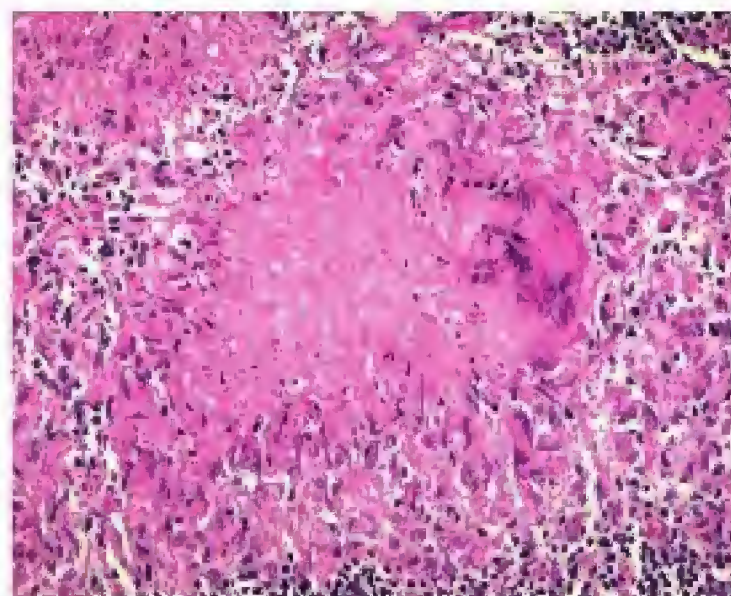


Fig. 4. 27. Granuloma tuberkulare ne mushkeri. Ne qender shihet nekroza kazeoze

Fillimisht, ndertimi i granulomes mbizoterohet nga elementet qelizore, por gjate ecurise natyrale dhe rendimit te demtimeve, disa prej tyre pesojne nekroze, qe kryesisht perfshijne grupin e qelizave me vendosje qendrore, nga nje here dhe indet rrethuese. Intensiteti dhe tiparet e nekrozës ne inflamacionet granulomatoze ndryshojne ne raport me tipin e reaksionit te granulomes, me natyren dhe virulencen e shkaktarit, varen nga prania e enzimeve proteolitike, nga reaksionet e hipersensibilitetit, nga niveli i zhvillimit te vaskularizimit te indit granulomatoz.

Granulomat jane demtime inflamatore, qe zgjasin ne kohe, prandaj emertohen *granuloma me zhvillim te ngadalte*. Kjo rritje realizohet per merita te qelizave epiteloide, qe zoterojne aftesi proliferative te ngadalta, kane gjysem jete deri ne dy muaj e jane karakteristike ne disa semundje kronike si ne semundjen e tuberkulozit dhe per granulomen nga trupat e huaj. Nderkohe, ekziston dhe *granuloma me zhvillim te shpejte*, ku migrimi i vrullshem i makrofageve kryhet ne kohe te shkurter, brenda nje jave, si ndodh me granulomat bakteriale. Kur bakteriet eliminohen (terapia antibakteriale), granuloma merr zhvillim te ngadalshem dhe te fshehte, por mbetet ne organ ende per shume kohe.

**Granuloma tuberkulare (tuberkuloma)**, Eshte demtim inflamator kronik granulomatoze tipik per semundjen e tuberkulozit. Ne shprehjen me klasike, tuberkula ndertohet nga pjesa qendrore me nekroze kazeoze, e rrethuar nga gardhe kaotike qelizash epiteloide, mes te cilave gjenden qeliza gjigande multinukleare te tipit Langhans. Granuloma, ne pjesen periferike kufizohet nga nje kurore limfocitare si dhe pak plazmocite e fibroblaste (Fig. 4. 27). Edhe pse ne fazat fillestare nekroza mund te mungoje ose eshte minimale, ne ecurine natyrale te inflamacionit tuberkular ajo behet e dukeshme ne qender te granulomes dhe shkaktohet nga nje kompleks faktoresh, nder te cilet rendisim lendet toksike me vep-



rini të fuqishëm nekrotik, të sekretuara nga bacili si acidi ftioik e Cord Factor dhe nga mediatorët e potëntë, që shkaktojnë nekroze koagulative të qelizave, me humbje të çdo detali struktural (nekroza kazeoze). Në efektin e enzimave leukocitare, nekroza lengeshtohet dhe në të gjenë rrugë drenimi, atëherë përmbajtja kazeoze zbrazet e formon kaverna, ndërsa kur në periferi të dentimeve mbizotërojnë fenomenet proliferative fibroblastike, granuloma rrethohet nga një strukturë kompakte fibroblastike. Bazuar në këto karakteristika morfologjike, klasifikimet e emertimit të elementareve tuberkuloma dhe sëmundjen tuberkuloze.

**Granuloma sifilitike (gumma sifilitike).** Është inflamacion granulomatoz specifik, që zhvillohet gjatë sifilisit terciar. Granuloma sifilitike (luetike) karakterizohet nga prania masive e limfociteve dhe e plasmociteve, me përqendrim perivaskular, ku vendosen në trajtë masive rreth vazave kapilare (plasmoma sifilitike). Në këtë terren, vaza e gjakut peshon dukuri inflamatorë (vaskuliti sifilitik). Ndërmjet elementeve inflamatorë shihen qeliza epiteloide dhe qeliza gjigande multinukleare. Në qendër të granulomes krijohet nekroza koagulative, që shpejt shndërrohet në kolikulative. Qelizat dhe pse kanë peshuar nekroze, kanë pamjen e silueta të zbehtë, që janë krahasuar me një sarkofag, që mbyll në brendësi strukturat qelizore të vdekura. Masa nekrotike e lengështuar, makroskopikisht ka ngjyrë të bardhë dhe konsistencë të butë, për çka është krahasuar me rezinën e kauçikut, që i dha emërtimin guma (goma) sifilitike. Në periferi, granuloma sifilitike, rrethohet nga një kordon proliferimi fibroblastik, që shndërrohet në skleroze, duke krijuar tkurrje dhe deformime evidente të organit ku zhvillohet.

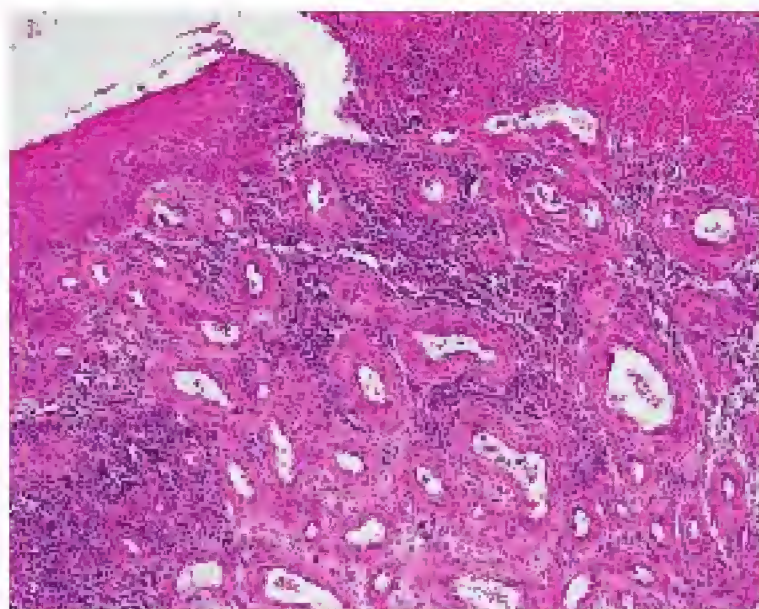


Fig. 4. 28. Granuloma purulente-epiteloide.

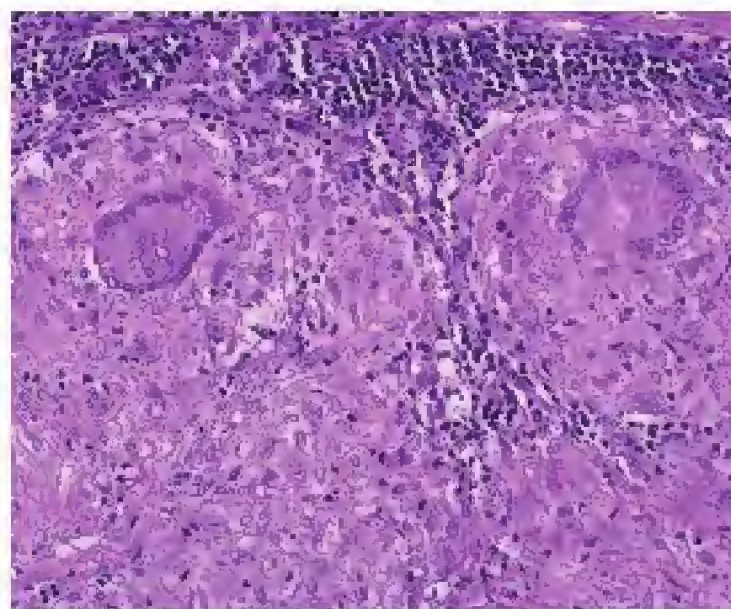


Fig. 4. 29. Granuloma e sarkoidozes

**Granuloma makrofago-fibrinoide.** Është granulome e vogël, shpesh mikroskopike, e ndërtuar kryesisht nga makrofagë si dhe nga limfocitë e plasmocitë, që rrethojnë zonën qendrore fibrinoide. Ky inflamacioni kronik është tipik i etheve reumatizmale; i artritit reumatoid (granuloma e Aschoff); ndeshet dhe në purpurën reumatoidë të Schoenlein Henoch etj.

**Granuloma purulente-epiteloide.** Është inflamacion kronik granulomatoz, i përbërë kryesisht nga makrofagë, ndërmjet të cilëve shihen dhe qeliza gjigande të tipit të Müller. Në pjesën qendrore granuloma përmban material purulent, i prodhuar nga shkaktoret si aktinomykoza, Yersinia, Blastomyces dermatitis, kriptokokoza, Coccidioides immitis etj. Pjesa periferike e granulomes rrethohet nga reaksioni limfocitar, nga plasmocitë e fibroblastë, që kanë dhe shpërndarje difuze stromale (Fig. 4. 28).

**Granuloma e sarkoidozes.** Është perkufizuar dhe granuloma jokazeifikuese, për ta diferencuar nga granuloma tuberkulare, me të cilën ka ngjashmëri histopatologjike (Fig. 4. 29). Në ndërtimin e saj marrin pjesë në mënyrë mbizotëruese



agregate qelizash epiteloide, te vendosura ngushtesisht ne kurriz te njera tjetres, duke formuar struktura pallisade (gardhe), ndermjet te cilave shihen qelizat gjigande multinukleare te tipit te Langhans, qe permbajne ne citoplazmen dy struktura te vecanta, koncentrimet laminare te perbera nga kripra te kalciomit te perziera me proteina, qe njihen me emertimin trupzat e Schaumann dhe inkluzione asteroide (ne forme ylli), qe jane struktura yndyrnash te denatyrura . Te dy keto inkluzione konstatohen ne rreth 60 % te qelizave gjigande te kesaj granulome, cka deshmon se nuk jane demtime patognomonik per sarkoidozen, pasi ndeshen dhe ne inflamacione te tjera kronike. Ne periferi te granulomes shihet nje kurore qelizash limfocitare e plazmocitare.

Ne granulomat e vjetra te sarkoidozes, zhvillohet proliferim fibrokonjuktival, qe shnderrohet ne struktura fibrosklerotike, qe e mbyll dhe e ngjesh granulomen epiteloide, madje ne disa raste dhe granuloma te shumta.

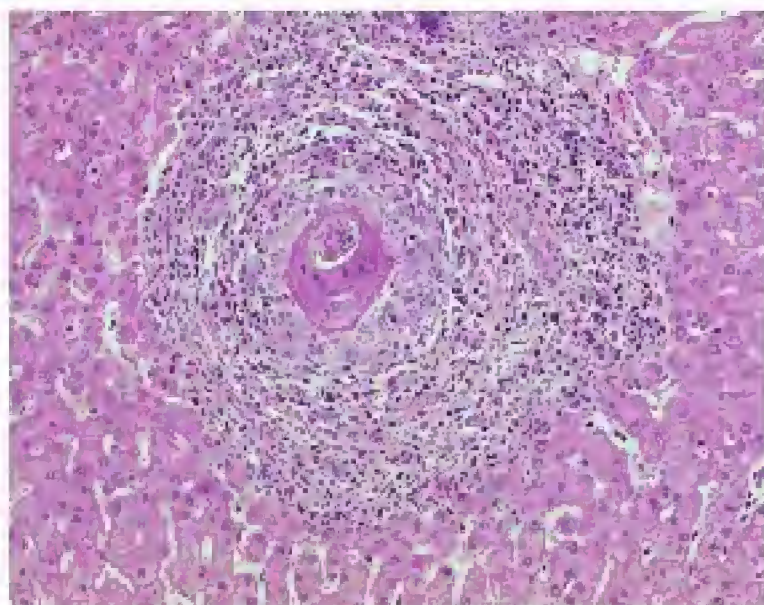


Fig. 4. 30. Qeliza gjigande multinukleare ne qender dhe shkaktarin ne citopazem.

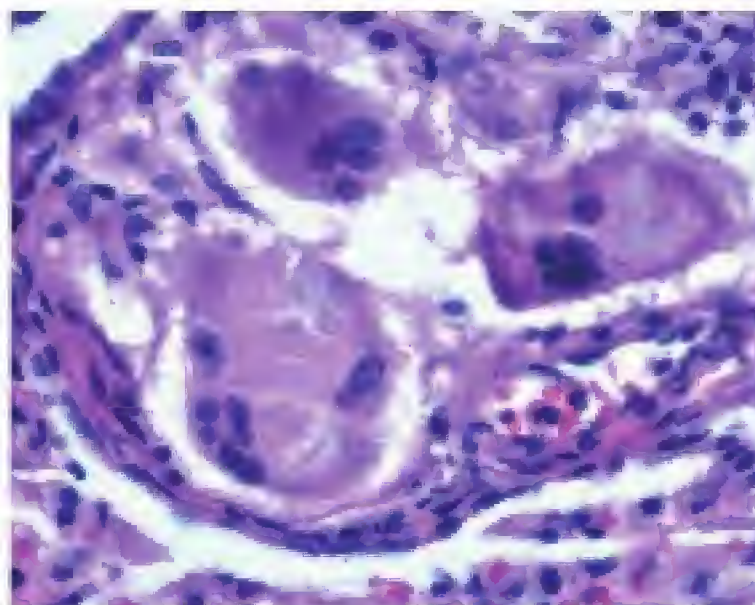


Fig. 4. 31. Granuloma e trupave te huaj, me Qelizas gjigande multinukleare.

**Granuloma e parazitit.** Eshte inflamacion granulomatoz i vecante, me proliferim mbizoterues te fibroblasteve, qe formojne nje tip kapsule fibrotike rreth nje paraziti, si ndodh zakonisht me kistet e ekinokokut, Schistosoma mansoni etj. Shpesh, paraziti ndodhet ne brendesi te citoplazmes te qelizave gjigande te tipit te trupave te huaj, si ndodh me Schistosoma mansoni (Fig. 4. 30). Strukturat proliferative fibroblastike, qe formojne granulomen, permbajne ndermjet tyre limfocite, qeliza epiteloide, qeliza gjigande te tipit te Müller dhe eozinofile.

**Granuloma e trupave te huaj.** Prania ne inde e materialeve me origjine ekzogjene ose endogene, te pa tretshem e te pa riabsorbushem nga fagocitet e makrofaget, nxisin dukurite e inflamatore proliferative, qe tentojne ta kufizojne ate nga strukturat normale. Pra, behet fjale per nje forme te vecante granulome, ne perberje te se ciles marrin pjese koleksione masive qelizash: limfocite, plazmocite, leukocyte neutrofile, makrofage, fibroblaste dhe qeliza gjigande multinukleare te tipit Müller, te cilat jane te vendosura ne kontakt direkt me trupin e huaj, madje i ndryjne ne citoplazem trupat e huaj (fig. 4. 31). Edhe pse jane te ndertuara nga qeliza te shumta, granulomat e trupave te huaj nuk zhvillojne nekroze.

Trupat e huaj me origjine egzogene, qe zhvillojne inflamacione granulomatoze jane penjt e mendafshit ose fijet sintetike te perdorura per suturat e inçizionit ne nderhyrjet kirurgjikale; mund te jete solucioni i bariomit i perdorur si kontrast ne ekzaminimet radiologjike; silikati i magnezit (i perdorur ne pregatitjen e pudres se Qipros; silikoni (Fig 4. 26) (i perdorur si material zevendesues ne kirurgji plastike per te kryer modifikime estetike) dhe substanca te ndryshme, ne gjendje pluhuri si amianti, silici, pluhuri i qymyrit etj.



Inflamacionet kronike granulomatoze zhvillohen dhe nga substanca me origjinë endogene si p.sh formohen nga depozitat indore të kristaleve të kolesterolit (ateroskleroza); nga trigliceridet e çliruara në steatocitonekroze; nga depozitimi i urateve të kaliumit, që zhvillojnë granulomen në podager; nga koloidi proteinik i derdhur në intersticiumin e gjendres tioride etj. Rreth këtyre substancave grumbullohen makrofaget, qelizat gjigande multinukleare të tipit Müller e shumë fibroblaste, që proliferojnë duke prodhuar fibra kolagene, që tentojnë të kufizojnë e të izolojnë trupin e huaj, duke kontribuar kështu në formimin e granulomes.

#### 4. 5. MANIFESTIMET KLINIKE TE INFLAMACIONIT.

Inflamacioni në vetvete nuk është sëmundje, por një kompleks reaksionesh mbrojtëse, një varg përgjigjesh lokale dhe sistematike, që ndez ngjarje biokimike dhe morfologjike me efekte dëmtoese mbi indet, organet e organizmin në tërësi, që synon t'i riparojë dëmtimet. Inflamacioni manifestohet me shenja lokale dhe të përgjithëshme që përbejnë kuadrin klinik-biologjik të inflamacionit.

##### Manifestimet lokale.

Lokalisht inflamacioni (akut, kronik), shprehet me shenjat kardinale të mirënjohura që në antikitet: *Rubor* (skuqja) shpreh efektin e krijuar nga hiperemia lokale, rritjen e fluksit të gjakut në mikroqarkullimin indor; *Tumor* (fryrja, enjtja) si rezultat i shtimit të lëngjeve intersticiale në inde (edema) dhe nga grumbullimi i eksudatit inflamator; *Dolor* (dhimbja) provokohet nga efekti i mediatoreve biokimikë aktivë mbi mbaresat nervore (bradikinina e prostaglandinave); *Calor* (ritja e temperaturës lokale), e cila krahas zhvillimit si efekt i hiperemise është rezultat dhe i veprimit të enzimave në vatren inflamatorë; *Functio lesa* (humbje funksioni), është manifestimi kompleks i dëmtimeve dhe i lëndimit të funksioneve të indit, apo organit të inflamuar.

##### Manifestimet e përgjithëshme.

Dëmtimet sistematike të krijuara nga inflamacioni akut, përbejnë në tërësi të tyre reaksionin e fazës akute, ose sindromin e përgjigjës inflamatorë sistematike (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome). Modifikimet indore, që zhvillohen janë reaksione të krijuara nga citokinat, prodhimi i të cilave nxitet nga shkaktaret, si p.sh nga LPS (lipopolisaharidet) e prodhuar nga bakteriet dhe nga stimuj të tjerë inflamatorë. Reaksionet e fazës akute shprehen me një numër të konsiderueshëm shenjash klinike dhe morfologjike që janë:

**Ethja.** Është ndër fenomenet më të dukshme të inflamacionit gjatë reaksioneve të fazës akute, në veçanti në rastet me bakteriemi, duke u karakterizuar me mbirritje të temperaturës trupore  $1 - 4^{\circ} \text{C}$ . Shkaku kryesor i kësaj duhet kerkuar se pari në veprimin e lëndëve pirogjene endogene si proteinat kationike, që veprjnë mbi qendrat e termorregullimit në hipotalam, ku në të njëjtën sintezë të prostaglandinave nga qelizat e endotelit vaskular dhe perivaskulare të hipotalamit, të cilat veprjnë dhe modifikojnë nivelin e stacionit termik, që lejon vlera më të larta të temperaturës të shprehura me ethe. Prostaglandinat, sidomos PGE<sub>2</sub>, nxit prodhimin e neurotransmetitoreve si AMP-ciklike, e cila vepron duke e rritur prapësi të temperaturës së ulët në nivele më të larta. Kur përdoren medikamentet antipiretike, si aspirina, e cila frenon prodhimin e prostaglandinave (bllokon ciklooksigenazën), ndikon në uljen e temperaturës së lartë.

Prodhimet bakteriale si LPS, të quajturat pirogjene ekzogjene, në të njëjtën mënyrë të çlirojnë citokinat si IL-1 dhe TNF (të emërtuar pirogjene endogene), të cilat e detyrojnë ciklooksigenazën të shndërrojë acidin arakidonik në prostaglandina, që zhvillon ethe. Pirogenet endogen sintetizohen e sekretohen nga leucocitet dhe



makrofaget pasi aktivizohen per te kryer fagocitozen e bakterieve (endotoksinat), por dhe nga viruset, myknat, antigenet, antitrukat, komplekset immune etj. Keto lende pirogene endogene jane te ngjashme me IL-1 te prodhuar nga makrofaget.

Vete IL-1 dhe TNF te prodhuar nga leukocitet, ose nga qeliza te tjera ne pergjigje te infeksionit, rriten ne gjakun qarkullues dhe pasi arrijne ne tru, veprojne e çakordojne qendrat e termorregullimit. Njekohesisht IL-1 dhe TNF, provokojne ethen duke nxitur sintezen e PGE<sub>2</sub>, qe shfaqet ne lengjet edematoze ne fazen e ethes, por çduket kur veprojne frenuesit e sintezes te prostaglandinave (mjekimi me antipiretike). Ne modelet eksperimentale ne kafshe, eshte verifikuar se kur injektohet PGE<sub>1</sub> ne ventrikujt e trurit, zhvillohet temperature e larte trupore, çka verteton rolin e ketij mediatori ne rritjen e temperatures ne inflamacion.

Efektet sistemike te inflamacionit te njohura si reaksione te fazes akute, shprehen klinikisht me gjendjen e pergjumur te semurit, me pakesim oreksi (prishja e enzimave nga temperatura e larte), me rritje te katabolizmit proteinik, me çrregullime hemodinamike, qelizat e melçise rrisin sintezen e proteine C reaktive dhe te prekursorit SA te proteine amiloidike, shtohen faktore e komplementit serik dhe faktoret e koagulimit etj.

**Proteinat e fazes akute.** Jane nje grup proteinash plazmatike te sintetizuara kryesisht ne melçi, perqendrimi i te cilave rritet ne vlera te larta gjate stimujve inflamatore. Nder me kryesoret jane: proteina C-reaktive (PCR), fibrinogjeni dhe proteina SAA e amiloidozes. Sinteza e ketyre proteinave nga hepatociti, rregullohet nga nderhyrja e citokinave: IL-6 per PCR dhe per fibrinogenin; ndersa IL-1 e TNF per SAA. Ne fazen akute, PCR dhe SAA ngjiten me paretin e mikrobeve, ku veprojne si opsonina e ndihmojne per fiksimin e faktoreve te komplementit, duke favorizuar kesisoj fagocitozen e bakterieve, por veprojne dhe me kromatinen nukleare, duke ndikuar ne eliminimin e berthamave, kur qeliza ka pesuar nekroze. Ne reaksionet akute, proteina SAA e zevendeson poliproteinin A, nje lipoproteine me densitet te larte, qe kapet nga makrofaget, duke u perdorur si material lipidik energjistik.

Rritja e fibrinogjenit ne plazem çon ne formimin e grumbujve eritrocitar, te cilet sedimentojne me shpejte se sa eritrocitet e veçuar. Kjo veçori shfrytëzohet ne laboratoret klinike per te matur shpejtesine e eritrosedimentacionit, qe eshte shembulli me i thjeshte i pergjigjies inflamatore sistemike.

Matja e vlerave te PCR sot perdoret per reaksionet e fazes akute, por edhe si tregues i rrezikut per infarkt miokardi ne te semure me patologji koronare. Kuptohet se inflamacioni, i zhvilluar ne pllakat aterosklerotike te aortes dhe te arterieve koronare, predisponon zhvillimin e trombozave e per rrjedhoje dhe te infarktit, prandaj sot antinflamatorët perdoren dhe per te zvogeluar rrezikun e infarktit.

**Leukocitoza.** Eshte karakteristika komune e reaksionit inflamator akut, ne menyre te veçante gjate infeksioneve bakteriale, ku numuri i leukociteve rritet ne 15.000 per mm<sup>3</sup>, madje arrihen nivele 40.000 - 120.000 leucocyte per mm<sup>3</sup>/gjak. Ne inflamacionet akute, leukocitoza shpreh rritje absolute te leukociteve neutrofile, pra eshte rritje numerike ne raport me numurin total te leukociteve qarkullues. Ne infeksionet e zgjatura, makrofaget dhe limfocitet T aktive, sekretojne nje mediator te emertuar CSF (colony-stimulating-factor), i cili nxit diferencimin e leukociteve nga qelizat pararendese, madje stimulon proliferimin e qelizave prekursore ne medulen kockore, si leukocitet neutrofile premature, qe i gjejne ne vlera te shtuara ne gjakun qarkullues periferik.

**Leukopenia.** Ne disa infeksione, si gjate tifos, ne infeksionet virale, nga riketia dhe nga protozoaret, ndodh leukopenia, pra rënie e dukshme e numurit te leukociteve neutrofile ne gjakun qarkullues. Leukopenia shihet dhe ne te semure



me kancer te diseminuar, me tuberkuloz etj. Ne keto raste mendohet se agresioni eshte teper masiv, aq sa e shtyp procesin e leukopoezes.

**Linfocitoza.** Shprehet me rritje absolute te numurit te limfociteve ne gjakun qarkullues. Ndodh ne disa semundje infektive me origjine virale si ne mononukleozen infektive, ne parotitin epidemik, ne fruthin e ne disa semundje me natyre bakteriale si kolla e mire, ne infeksionet bacilare (tuberkulozi, lepra etj). Shtimi i limfociteve ne keto semundje influencohet nga interleukinat dhe MAF (Macrophage-Activating-Factor).

**Eosinofilia.** Eshte shtim relativ i leukociteve eozinofile ne gjakun periferik, karakteristik ne nje grup semundjesh, qe kane ne themel nje stimul imunitar te fuqishem, si astma bronkiale, ethja e barit te thate, bronkitet obstruktive te femijeve dhe ne disa parazitoza.

**Linfangoiti, limfadeniti.** Sistemi limfatik, me funksion drenues merr pjese ne transportin, kontrollon filtrimin dhe largimin e lengjeve ekstraqelizore. Ne kete proces implikohen limfocitet, se bashku me sistemin e fagociteve mononuklear (SFM), qe perfaqesojne nje front te dyte mbrojtës, qe aktivizohet sa here qe reaksionet inflamatore lokale nuk jane ne gjendje te kapin e te neutralizojne agjentet dëmues. Ne rastet me demtime te renda, sidomos me origjine bakteriale, materialet e lengeta, qe drenohen nepermjet eneve limfatike, permbajne shkaktarin dhe prodhimet e tyre toksike e kesisoj, prania e tyre do te shkaktoje demtime inflamatore te vijave limfatike, qe emertohet *limfangitis* dhe kur arrijne ne limfonodin rajonal, ketu provokojne inflamacion te stromes, duke shkaktuar *limfadenitis*. Ky kompleks demtimesh shprehet me karakterisitika klinike lehtesisht te diagnostikueshme.

Mikroskopikisht, limfadeniti paraqitet me hiperplazi te folikujve limfatik dhe hiperplazi te makrofageve, qe krijojne nje shembelltyre te vecante te sinuseve limfatik, qe eshte emertuar limfadeniti reaktiv. Edhe pse ne shumicen e rasteve bakteriet bllokohen ne limfonodet, mund te ndodhi qe keto agjenta patogjene te arrijne duktuset e medhenj limfatik dhe prej ketu te derdhen ne gjakun qarkullues duke shkaktuar bakteriemi. Ne keto raste, makrofaget e melçise, te shpenetkes e te palces se kockave, kontribuojne si nje front tjeter mbrojtjeje per organizmin dhe ne se nuk jane ne gjendje t'i shkaterrojne shkaktaret, atehere shfaqet nje nderlikim i rende, shpesh dhe fatal, qe eshte emertuar septikopyemia.







## 5. RIPËRTRITJA DHE RIPARIMI INDOR. RIGJENERIMI. SHËRIMI DHE FIBROZA.

*“Përpiqet e organizmit për të riparuar e shëruar dëmtimet lokale, ndihmojnë në mbijetesën e indeve e të organeve”.*

Inflamacioni, si reaksion i përgjigjies mbrojtëse të organizmave të gjalla kundër agjentëve dëmtues, nxit dhe një mori ngjarjesh komplekse, që synojnë të rindertojnë indin e lënduar dhe shërimin e dëmtimeve të shkaktuara nga inflamacioni e kështu ndihmojnë në mbijetesën e indeve, të organeve dhe të organizmit në përgjithësi. Në këtë aspekt, inflamacioni është i lidhur ngushtë me proceset e riparimit e të shërimit, që shfaqen që në fillim, madje e ndjekin në vazhdimësi, me synim se pari, ta izolojnë vatren inflamatorë e me pas ta rindertojnë territorin e dëmtuar, duke e zëvendësuar me qeliza të reja. Proceset e riparimit, nisin që në fazat e hershme të inflamacionit dhe e shoqërojnë në ecurine të natyrshme, por perfundojnë vetëm pasi është neutralizuar dhe eliminuar shkaktari, duke u shprehur me *restitutio ad integrum* të indit të lënduar (ripërtitja e plotë). Në rastet kur indin nuk ripërtitet, atëherë organizmi i zëvendëson qelizat e dëmtuara me ind bashkelidhës. Pra, meremetimi i dëmtimeve indore nga inflamacioni, zhvillohet me nderhyrjen e proceseve të rigjenerimit dhe të shërimit. Një numër i kufizuar inflamacionesh shkakton dëmtime të gjera e të pariparueshme, që mund të bëhen me pasoja kritike për shëndetin e për jetën e individit.

Rigjenerimi, apo ripërtitja, është proces biologjik i bazuar me zëvendësimin e qelizave parenkimale të dëmtuara me të njëjtat tipe qelizash dhe nuk le pas mbresa. Në raste të tjera, këto procese zhvillohen me *zëvendësim të indit të dëmtuar me ind bashkelidhës*, që në gjendjen përfundimtare mbyllet me *cikatrizimin* e indit ose të organit, pra formimin e një vraje (mbresa), që dëshmon se meremetimi i indit të dëmtuar është kryer me mungesa të ripërtitjes të parenkimes, ose rigjenerimi ka qenë i pakët për të plotësuar defektin indor. Në shumë rrethana, të dy këto procese zhvillohen së bashku dhe janë me rëndësi, po aq sa është vetë inflamacioni për organizmat e gjalla.

Në procesin e gjatë evolutiv, njeriu, si specie më e lartë e specializimit biologjik, shpreh një kapacitet të ulët rigjenerues të qelizave të dëmtuara, madje disa inde teper të specializuara, e kanë humbur pothuajse tërësisht këtë veti.

Kur procesi i rigjenerimit të qelizave parenkimale mungon ose është i kufizuar, atëherë riparimi i indit të dëmtuar përfshinë mezenkimen, e cila proliferon për të mbushur defektin dhe zëvendëson qelizat e specializuara, çka shprehet me deformimin struktural dhe kompromentimin e funksioneve të organit.

Studimet e viteve të fundit kanë revizionuar konceptet e rigjenerimit të indeve, pasi përpos qelizave parenkimale dhe mezenkimes, në këto procese nderhyjnë dhe qelizat staminale, të cilat pasi aktivizohen nga stimujt lokalë, ndryshohen e specializohen në qeliza parenkimale, ndahen me mitozë e zëvendësojnë pjesën e indit të dëmtuar. Këto arritje shkencore në studimin e këtyre qelizave sytha, kanë hapur perspektiva të reja e kanë ngjallur shpresa për mjekimin e shumë sëmundjeve, që deri më sot ishin të pashërueshme.

### 5. 1. RIGJENERIMI.

Rigjenerimi është proces biologjik i përpunuar, i perfeksionuar dhe i specializuar gjatë evolucionit të specieve, e cila nëpërmjet veteprodhimit të materies së gjallë qelizore, garanton vazhdimësinë morfologjike dhe funksionale të organe-



ve. Ne kete proçes me rendesi jetesore, perfshihen elementet baze ndertimore te organit, qelizat e specializuara parenkimale, qelizat mezenkimale, vazat e gjakut dhe qelizat staminale. Ne baze te kapacitetit te tyre rigjenerues, qelizat ndahen ne kater kategori:

1. qeliza te paqendrueshme (labile), qe kane potencial fiziologjik te proliferojne ne menyre te vazhdueshme gjate tere jetes;
2. qeliza te qendrueshme (stabile), qe ruajne aftesine proliferuese, por normalisht nuk e aplikojne;
3. qeliza te perhershme (permanente), te cilat nuk mund te ndahen kur arrijne pjekurine;
4. qeliza staminale me potencial te fuqishem ndryshueshmerie, qe mbijetojne dhe pas lindjes se individit, ku keto qeliza sytha zoterojne aftesi biologjike reziduale proliferative e diferencimi, te shprehura me transformimin ne nje tip tjetër qelize te specializuar ne indin e demtuar, ku ndodhen. Qelizat staminale, jane ne raporte te ndryshme sasiore ne te gjitha organet.

### 5. 1. 1. Qelizat e paqendrueshme (labile).

Kjo kategori qelizash vazhdon te proliferoje ne menyre te vazhdushme gjate tere jetes, duke i zevendesuar qelizat e plakura, qelizat e eliminuara me apoptoze dhe qelizat e shkaterruara ne rrethana patologjike. Qelizat labile jane ne ndarje te vazhdushme dhe e ndjekin ciklin qelizor nga nje faze mitoze ne tjetren, si p.sh qelizat e epiteleve sipërfaqesore, qelizat limfoide te shpenetkes dhe te limfonodeve dhe qelizat hemopoetike ne palcen e kockave.

Ritmet e proliferimit qelizor, me synim per te garantuar rinovimin e strukturave dhe funksionin e indit te demtuar, varen nga tipi dhe specializimi i ketyre qelizave. Ne disa inde, si epiteli shumeshtrësor i keraktinizuar i lekures, epiteli i mukozes se gojes, ai i vagines, i qafes se mitres, epiteli veshës i dukteve ekskretore te gjendrave (te peshtymes, te pankreasit, te vijave biliare, te gjenderrave te mukusit ne bronke etj), epiteli kolonar i traktit gastrointestinal, epiteli i mitres, i tubuje uterine, epiteli kalimtar i vijave urinare etj., gjate jetes deksuamohen ne vazhdimesi, por integriteti i epitelit ruhet ne saje te proliferimit te qelizave rezerve, qe zevendesojne qelizat e humbura. Ne rastin kur qelizat labile lendohen rende, si ne vazhdim te nje demtimi te pakthyeshem, atehere ndodh nje riprodhim pothuaj komplet nga ndarja e qelizes fqinje te ruajtur dhe nga qeliza staminale "e fshehur". Ne se defekti i epitelit eshte i vogel dhe aktiviteti rigjenerues i shpejte, epiteli ripërtrihet duke e riepitelizuar defektin brenda 24-48 oreve, si ndodh me plaget sipërfaqesore te lekures. Shpejtesia e proliferimit ripërtrites varet nga disa faktore, si mosha e individit, ndikimi i faktoreve te ritjes dhe efekti i hormoneve. Ne nje femije 10 vjeçar, rigjenerimi i qelizave epiteliale realizohet me shpejtesi dy here me te madhe, se ne nje 30 vjeçar dhe pesë here me shpejt, se ne nje subjekt 60 vjeçar.

Proçeset e rigjenerimit varen dhe nga gjendja e indeve. Ripërtritja e qelizave epiteliale eshte e ngadalte ne avitaminoze C, proliferimi i qelizave kockore per konsolidimin e fraktures, eshte me i vonshem ne gjendjet me avitaminozen D, kapaciteti rigjenerues i qelizave te traktit intestinal eshte shume aktiv, i shprehur me proliferim intensiv, qe arrihet te zevendesojne ne 1 deri 4 dite te gjitha qelizat e vdekura ose te demtuara, por mbyllja e defektit pengohet nga efekti i enzimave proteolitike, ndersa ne stomak bllokohet nga veprimi i acidit klorhidrik (ulçera hiperklorhidrike). Shkatërrimi i qelizave hemopoetike eshte i shpejte, por kompensohet me te njetin ritëm nga proliferimi dhe diferencimi i qelizave pararendese embrionale, qe prodhon serine perkatese te qelizave te gjakut. Gjate demti-



meve me shkaterim të palces së kockave, ose të shpenetkes e të limfonodeve, mund të ndodhi reduktim i dukshëm i qelizave embrionale primitive e në keto organe, ndodh zëvendësimi i zones së demtuar me elemente të indit bashkelidhor.

### 5. 1. 2. Qelizat e qendrueshme (stabile).

Kjo kategori qelizash, normalisht ka nivel të ulët replikimi, por nën efektin e stimuljeve të shumta mund të rifillojnë një ndarje të shpejtë e të arrijnë të rindertojnë një pjesë indi origjinal të demtuar. Keto qeliza zakonisht ndodhen në fazën G<sub>0</sub>, por nëse nxiten nga një stimul i përshtatshëm hyjnë në fazën G<sub>1</sub> të ciklit qelizor. Në këtë grup bëjnë pjesë qelizat parenkimale pothuajse të gjitha organeve si të melçisë, veshkave, pankreasit, hipofizes, tiroides etj dhe qelizat mezenkimale si, fibroblasti, qelizat endoteliale, qeliza muskulare të lëmuar, osteoblasti, kondroblasti etj.

Aftësia rigjeneruese e qelizave stabile është studiuar në veçanti në hepatocitet, që proliferojnë për të mbushur defektin pas hepatektomisë parciais, si dhe në rastet për të zëvendësuar qelizat hepatike të vdekura nga demtime hypoksike, kimike ose virale. Edhe pse qelizat stabile gëzojnë aftësi rigjenerative, kjo nuk mjafton për rigjenerimin efektiv të indit, pasi nuk arrijnë ta rindertojnë në teresi arkitekturën e njësive anatomofunksionale të organit. Për të realizuar këtë mënyrë të dëshirueshme rigjenerimi, qelizat stabile kanë nevojë për stromën mbështetëse, për suportin mbi të cilin do të sistemohen, që të zëvendësojnë e të rindertojnë parenkimin funksional. Qelizat stabile kanë nevojë për membranë bazale, që është strukturë e rëndësishme, mbi të cilën proliferojnë, rreshqasin dhe organizohen qelizat gjatë rigjenerimit të indit. Pra, membrana bazale është skela që sistemon replikimin e qelizave parenkimale. Kur membrana bazale e indit shkatërrohet, qelizat parenkimale proliferojnë në mënyrë kaotike duke krijuar masë qelizore të dizorganizuar, që humbin ngjashmëri me arkitekturën origjinale të indit, ose në mënyrë alterantive, mund të ndodhi proliferimi i indit bashkelidhes me pasojë formim cicatrice.

Modeli i një rigjenerimi korrekt është rasti i hepatitit viral akut. Grupi i viruseve të hepatitit, i shkatërron në mënyrë specifike hepatocitet, por nuk demton membranën bazale të trabekulit hepatic, kështu që proliferimi i hepatociteve në proceset meremetuese në vazhdim, do të çojë në rindertimin e plotë të trabekulit dhe lobulit hepatic. Kur së bashku me hepatocitin shkatërrohet dhe struktura mezenkimale, atëherë ndodh rigjenerim defektuoz, i shprehur me proliferim anarkik të qelizave parenkimatoze dhe proliferim intensiv fibrokonjuktival, që perfundon me formimin e cicatriceve deformuese (cirroza e melçisë).

Në rastet kur demtimet janë të gjera, rigjenerimi i indit fillon në periferi, aty ku qelizat parenkimale janë ende vitale, stroma është e ruajtur dhe ku ato arrijnë të proliferojnë për të zëvendësuar elementet e demtuara, ndërsa pjesa qendrore, ku stroma mbështetëse është shkatërruar, aty ndodh proliferimi i indit bashkelidhes. Qelizat mezenkimale dhe pse janë në gjendje qetesie, gjatë një demtimi indor nga proceset inflamatorë, fitojnë fuqi proliferuese, në veçanti fibroblasti, që reagon me një replikim intensiv, duke e mbushur vatrën indore me fibra kolagene. Qelizat endoteliale, që kanë një kohë rikembimi të ulët, gjatë demtimeve inflamatorë migrojnë dhe rrisin aktivitetin proliferativ, duke formuar vaza të reja sidomos të kalibrit kapilar, venula dhe arteriola, të cilat depertojnë në bërësi të vatrës me proliferim fibrokonjuktival, duke e vaskularizuar indin. Keto veti proliferative karakterizojnë edhe qelizat e tjera mezenkimale si osteoblastet, kondroblastet etj.



### 5. 1. 3. Qelizat e përherëshme.

Jane nje grup qeliash te superspecializuara, qe pasi arrijne pjekurine e plote, jane te paafta per te bere ndarjen mitotike dhe per rrjedhoje, fenomenet e rigjenerimit ne organet perkatese jane te pa realizueshme. Kjo qelize, me qe nuk ndahet, e braktis ciklin qelizor dhe destinohet te plakhet e te vdesi pa u replikuar. Duke ndaluar ne fazen G2 para se te hyjne ne mitoze, ato sillen si qeliza poliploide, pra si qeliza me cilesi te vecanta funksionale, por qe nuk mund te ndahen.

Vitet e fundit keto mendime per qelizat e perhereshme jane revizionuar plotesisht, madje dhe keto qeliza shprehin aftesi rigjeneruese. Ne kete grup bejne pjese qelizat e sistemit nervor qendror, qelizat e muskulatures se strijuar te miokardit dhe ato te skeletit, te cilat pasi shkaterrohen, mendohej se nuk mund te zevendesohen nga qeliza te tjera fqinje, pasi behen shterpe, kane humbur aftesite replikative. Neuronet e sistemit nervor qendror, kur demtohen jane perfundimisht te humbura dhe vendi i tyre mbushet nga proliferimi i strukturave gliale. Ne neuronet e nervave periferike, proceset e rigjenerimit zhvillohen ne nje menyre krejt te vecante. Kur trupi i qelizes shkaterrohet, atehere degjeneron plotesisht edhe aksoni, por kur trupi qelizor ruhet e demtohet vetem aksoni, atehere rigjenerimi i ketij te fundit kryhet me zgjatim te trupit citoplazmik, ose me rritje te cungut te aksonit te mbetur, qe zgjatet ne pjesen e poshtem me nje shpejtesi 3 deri 4 mm ne dite dhe ne se arrine te lidhet me segmentin distal, e ripërterinë fijen nervore. Mund te ndodhi qe dy segmentet e nervave gjate ripërtritjes te nderpriten nga nje pengese (ind sklerotik, ose kallo kockore), atehere kemi rigjenerim te çrregullt, me formim e nje mase kaotike fibrash nervore, te mpleksura ne nje lemsh, qe emërtohet "neuroma e amputimit".

Mekanizmi i regjenerimit te muskulit te strijuar te skeletit, eshte jo plotesisht i qarte dhe pse mendohet, se zhvillohet nga replikimi i fibrave preekzistuese, ose nga fuzionimi i mioblasteve, ose nga diferencimi i qelizave satelite, qe ndodhen ne këllëfin e qelizave muskulare multinukleare. Ne modele eksperimentale eshte verifikuar, se kur bashkohen dy skajet e fibres muskulare te prere, atehere arrihet rigjenerimi i plote, megjithese ne praktiken klinike ky proces verehet rralle. Edhe muskuli i zemres ka nje farë kapaciteti rigjenerativ te kufizuar, por me qe zhvillohet me ritem te ngadalte, atehere zona e infarktut mbushet me ind mezenkimal, qe ka potencial te larte e te shpejte proliferues.

### 5. 1. 4. Qelizat staminale.

Fillimisht u identifikuan si qeliza pluripotente te embrionit, per çka u emërtuan qelizat staminale embrionale. Sot eshte vertetuar se jane te pranishme ne indet e adultit, ku karakterizohen me aftesine e vazhdueshme veteripërteritese dhe me replikim asimetric, duke kontribuar ne mbajtjen e homeostazes indore.

Aftesia riprodhuese asimetrike, perkufizon nje cilesi te vecante te qelizave staminale, e cila pas ndarjes, njera qelize bije ruan aftesine ripërteritese, pra riprodhon veteveten, ndersa qeliza tjeter ndjek rrugen e diferencimit (Fig. 5. 1), duke prodhuar qeliza te tjera te specializuara, te cilat bejne pjese ne kategorine e popullates qelizore mature, qe nuk ndahet më, nuk riprodhohet dhe pasi ploteson ciklin e vet jetesor, vdes me apoptoze.

Qelizat staminale, formojne dhe rinovojne indet, pra zevendesojne qelizat qe kane perfunduar ciklin e tyre jetesor dhe qelizat e demtuara. Ne baze te kapacitetit per te prodhuar çdo lloj indi, ose disa inde, ose vetem nje tip indi, qelizat staminale ndahen respektivisht ne totipotente, pluripotente, multipotente dhe unipotente, ndersa ne baze te prejardhjes ndahen ne qeliza staminale embrionale, qeliza staminale fetale, te kordonit umbilikal dhe adulte.



### Qelizat staminale embrionale.

Jane dy grupe te posaçme qelizash staminale:

**Qelizat staminale embrionale heterologe.** Embrionet permbajne qeliza staminale, te cilat mund te izoloohen ne blastocitet normale. Jane qeliza totipotente dhe mund te zhvillojne qeliza nga te gjitha tipet e indeve te trupit te njeriut. Ne fazen embrionale, blastocisti, para se te ngjitet ne paretin uterin, perbehet nga qeliza staminale totipotente e teper proliferative, te afta te prodhojne nje numer te madh pasardheshish per çdo tip indi (qeliza staminale embrionale). Keto qeliza mund te kultivohen in vitro (Fig. 5. 2), ku qendrojnë për shume vite te pandryshuara, madje mund t'i injektojnë ne nje embrion tjeter pa e ndryshuar zhvillimin, ku nisin te diferencohen ne inde te ndryshme te organizmit duke u “drejtuar” ne formimin e neuroneve, te qelizave muskulare te zemres dhe te elementeve te figuruara te gjakut (Fig. 5. 1). Teknikisht, qelizat staminale mund te merren nga embrioni ne fazat e hereshme te zhvillimit (morula, blastula) e kesisoj te injektohen ne inde, duke nxitur artificialisht multiplikimin dhe prodhimin e qelizave indore. Kjo fuqi riprodhuese i dedikohet shprehjes te disa faktoreve transkriptues, qe jane unike per keto qeliza, si proteina *homeobox* (e emertuar NANOG, nga fjala kelte *Tir na n'Og*, - qe do te thote toka e pavdekshmerise) dhe te sinjalit  $\beta$ -katenina-WNT.

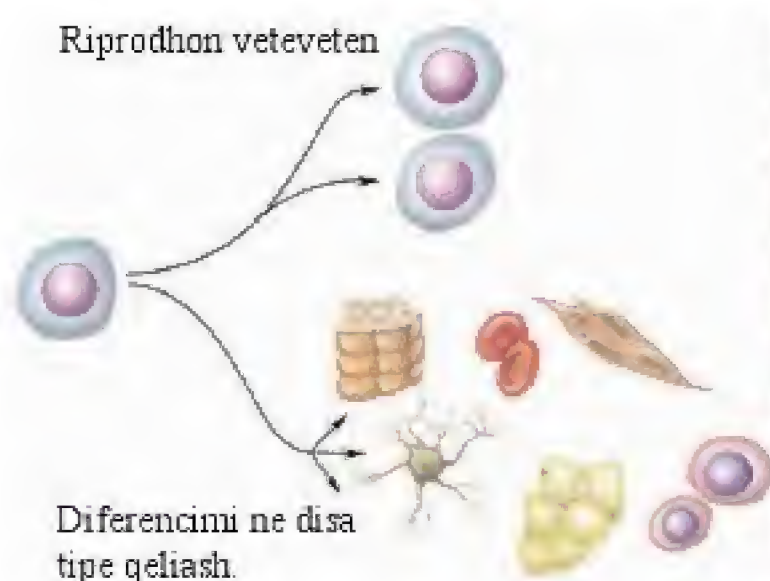


Fig. 5. 1. Riprodhimi asimetric i qelizes staminale.

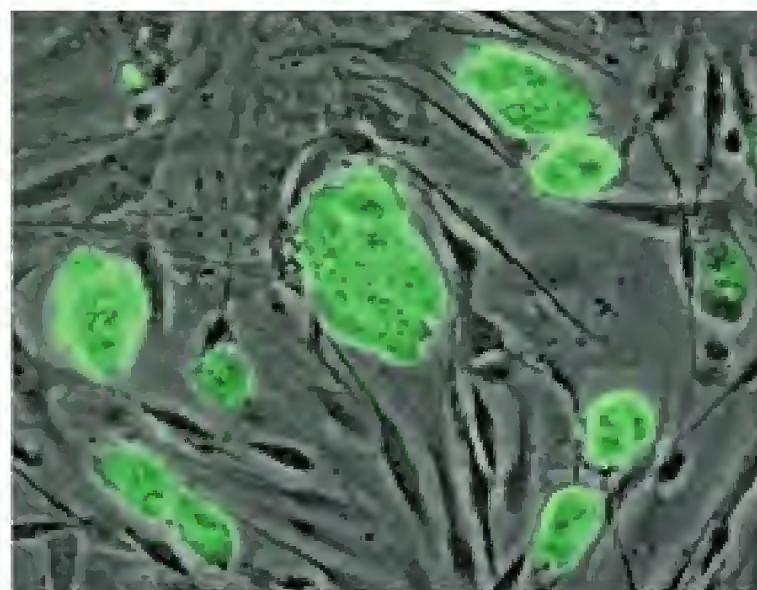


Fig. 5. 2. Qelizat staminale ne kulture indore.

**Qelizat staminale embrionale autologe.** Mundesia e marrjes te qelizave staminale embrionale autologe, ka hapur perspektiva te reja ne mjekimin e semundjeve, pasi mund te transplantohen ne te njejtin person (autotransplant), ku jane te perputheshme ne aspektin imunitar. Kesisoj, qelizat staminale embrionale, mund te perdoren ne ripopullimin e indeve te demtuara, per te favorizuar ripërtitjen e qelizave parenkimatoze si p.sh injektimi i tyre ne melçine, qe vuan nga hepatiti viral, ose ne zemren e te semurit, qe ka pesuar infarkt miokardi. Provat e para ne zbatimin e ketij mjekimi, kane dhene rezultate inkurajuese, si p.sh kur u injektuan ne te semure me diabet sheqeri, çuan ne rritjen e qelizave pankreatike qe prodhojne insulinen, ose prodhimi ne kultura qelizore i epidermes, me rezultate ne transplantin e lekures etj. Perdorimi i qelizave staminale autologe, shmanng reaksionin e flakjes se indit.

Sot eshte mundesuar, qe berthama e nje qelize somatike te injektohet ne nje qelize vezore, te ciles me pare i eshte hequr berthama, pra te kryhet nje procedure e njejte me klonimin e deles Dolly, me ndryshim, se ne rastin e meparshem, qeliza me berthamen e re nuk implantohet ne miter, por futet ne nje embrion (ku jane hequr qelizat staminale), duke e shoqeruar me faktoret e rritjes e ne kete menyre kjo qelize, do te drejtohet per t'u diferencuar ne nje tip indi tjeter dhe kjo procedure eshte quajtur “klonacioni terapeutik”.



### **Qelizat staminale fetale.**

Jane qeliza staminale te finalizuara per rritjen e disa indeve te neonatit. Keto qeliza kane nje natyre ndermjet qelizave staminale embrionale dhe qelizave staminale te adultit. Teknikisht mund te merren nga fetuse abortive dhe pasi kultivohen in vitro, mund te perdoren duke u injektuar ne organe me objektiv te perkaktuar, per kurimin e semundjeve te ndryshme sidomos me difekte genike.

### **Qelizat staminale te kordonit umbilikal.**

Qelizat staminale, qe mbijetojne pas lindjes ne kordonin umbilikal te neonatit, ne momente te caktuara zgjohen e pesojne shnderrime thelbesor, duke u diferen-cuar e proliferuar ne qeliza te specializuara te indit. Ne se marrim gjakun fetal nga kordoni umbilikal, pikerisht ne lindjen e foshnjes, mund te izolohen qeliza staminale me kapacitet te madh proliferues, sidomos per elementet e figuruar te gjakut, per cka i kane emertuar prekursorët e elementeve te gjakut. Keto qeliza perdoren ne te ashtuquajturen terapia me gjak umbilikal, e eksperimentuar si nje alternativ e transplantit te palces se kockave heterologe. Rezultatet e arritura me kete metode, kane nxitur idene e krijimit te bankave me qeliza staminale autolo-ge, ku çdo individ mund te ruaj qelizat e veta te marra nga kordoni umbilikal ne çastin e lindjes dhe t'i perdori si autotransplant ne rastin e nevojshem, p.sh kur nje semundje, demton rende parenkimen, te cilen mund te arrijme ta kurojme me qelizat staminale umbilikale, qe prolferojne e zevendesojne qelizat e demtuara.

### **Qelizat staminale të rriturit.**

Indet adulte, permbajne qeliza staminale (qelizat staminale te adultit), te cilat kane aftesi me te uleta diferencimi dhe jane specifike vetem per nje linje qelizo-re, megjithese nuk perjashtohet prania e qelizave staminale adulte pluripotente ne palcen e kockave e ndofta dhe ne inde te tjera. Keto qeliza meremetojne indet e demtuara. Qelizat staminale te adultit nuk diferencohen per te prodhuar qeliza mature te indit perkates, por ne kushte lokale fitojne aftesine te prodhojne qeliza te tjera, p.sh qelizat hematopoetike, prodhojne qeliza hepatike etj.

Qelizat staminale gjenden ne vende te posaçme te indit, pikerisht lokalizohen ne te quajturat kamare (folë, çerdhe), qe jane te ndryshme sipas tipit te indeve. Ne traktin gastrointestinal, qelizat staminale ndodhen ne istmusin e gjenderrave te stomakut; ne kolon jane ne bazen e kripteve, madje çdo kripta eshte prodhim klonal i nje qelize te vetme staminale; ne melçi ndodhen ne kanalin e Hering; ne kornea gjenden ne pjesen e limbusit; ndersa ne palcen e kockave jane te shper-ndara e me aktivitet hematopoetik, per cka quhen qeliza staminale hematopoetike (HSC), te cila mund te diferencohen dhe ne linja te tjera qelizore. HSC mund te nxirren nga palca e kockave, ose nga kordoni umbilikal dhe pasi kultivohen e shumefishohen ne kultura indore in vitro, injektohen ne inde te tjera, ku pro-dhojne qeliza indesh te tjere si kondrocite, osteoblaste, mioblaste dhe pararendes te qelizave endoteliale, madje ne modele eksperimentale eshte vertetuar se mund te krijojne dhe neurone, hepatocite etj.

Aftesia qe ka qeliza staminale te shnderrohet ne qeliza te tjera, perkufizohet *transdiferencim*, ndersa mundesia per te prodhuar tipe te ndryshme qelizash emer-tohet *plasticiteti i zhvillimit*. Vitet e fundit eshte vertetuar se palca e kockave strehon dhe nje popullate heterogjene me qeliza staminale, qe me sa duket kane potencial te madh zhvillimi. Keto qeliza, te emertuara parardhese multipotente e te rriturit (Multipotent Adult Progenitor Cells – MAPC), jane izoluar ne te porsa-lindurit dhe ne palcen e kockave te brejtesve, madje jane gjetur dhe ne inde te tjera si ne muskul, ne tru, ne lekure etj. Keto qeliza multipotente, kur kultivohen in vitro, mund te diferencohen ne qeliza endoteliale, ne neurone, ne hepatocite etj. Megjithate, ende nuk eshte identifikuar ne se kjo veti i dedikohet vetem nje



tipi qelize staminale te palces se kockave dhe ne se kjo qelize mund te prodhoje te gjitha tipat e qelizave te nje indi. Hulumtimet e deritanishme kane sugjeruar idene se mund te jene shume tipa qelizash staminale te palces se kockave, madje seicila prej tyre eshte e destinuar te diferencohet ne nje ind specifik, ose ne grupe indesh te nderlidhura mes tyre.

#### **Roli i qelizave staminale ne homeostazen indore.**

Qelizat staminale te palces se kockes, kane aftesine te migrojne drejt indeve te demtuara nga trauma, ndersa qelizat staminale te adultit, jane me lokalizim te perhershëm ne shume organe (quhen qeliza staminale indore), ku dhe “fshihen”. Diferencimi i ketyre qelizave mund te modifikohet, ne se transplantohen ne nje ind te ndryshëm nga ai i origjines, ku luajne rol ne homeostazen indore.

**Melçia:** Eshte vertetuar se melçia permban qeliza staminale te vendosura ne kamaret e kanalit te Hering, ku bashkohen duktet biliare me hepatocitin. Keto qeliza mund te prodhojne prekursorët e emertuar qelizat ovale, te cilat jane ne gjendje te diferencohen ne hepatocite dhe ne qeliza epiteliiale te dukteve biliare. Ne melçi, qelizat staminale shërbejne si nje kontigjent rezerve, por aktivizohen vetem kur bllokohet proliferimi i hepatociteve.

Gjate procesit te zhvillimit te melçise, si ne rrethanat e rigjenerimit pas nje rezeksioni parcial (lobektomi) dhe nga rritja e indit hepatic pas demtimeve nekrotike akute, vete hepatocitet replikohen shpejt, prandaj qelizat staminale rrine ne “heshtje” e nuk aktivizohen. Megjithate, ne disa raste, konstatohet proliferimi dhe diferencimi i qelizave ovale (me prejardhje nga qelizat staminale), te cilat mobilizohen ne rindertimin e melçise, ndersa proliferimi i hepatociteve mund te jete i ngadalte, madje dhe i bllokuar. Keto rrethana jane verifikuar gjate shërimit te hepatitit akut viral, ne disa raste hepatitesh kronike, ne cirrozen e melçise dhe ne rastet me hepatokarcinoma.

**Truri:** Koncepti, qe e konsideronte indin nervor jo proliferativ eshte permbysur, pasi sot eshte vertetuar neurogeneza ne disa zona te trurit te adultit. Qelizat staminale neuronale (prekursorë te qelizave neuronale), jane gjetur ne trurin e brejtesve adulta, ne bulbin olfaktiv dhe ne hypokamp (mukleus dentatum). Keto te dhena orientojne se dhe truri ka qelizat e veta staminale, te cilat aktivizohen ne kushte e ne rrethana te veçanta, per riprodhimin e neuroneve te demtuar dhe te atyre te plakura e te vdekura me procesin e apoptozes.

Per identifikimin e ketyre qelizave staminale, perdoret si markator nestina, nje proteine e filamenteve intermediare te qelizave nervore, qe evidentohet me metoda imunohistokimike. Eshte konfirmuar se neuronet e porsaformuar ne hipokampin e mamifereve, hyjne menjehere ne qarkun nervor.

**Muskuli i skeletit dhe muskuli i zemres:** Rritja dhe rigjenerimi i muskujve te skeletit te lenduar, kryhen nepermjet qelizave stellate, qe lokalizohen nen laminen bazale te miociteve. Keto qeliza perbejne nje popullate rezerve te qelizave staminale, qe prodhojne miocite, kur demtohet muskuli. Ne zemr, ende nuk jane identifikuar qeliza staminale, por mendohet se ekzistojne keto tipe, madje eshte tentuar te mjekohet infarkti nepermjet injektimit te qelizave staminale autologe, te rritura ne kultura qelizore, por rezultatet jane ende te paqarta.

**Indet epiteliiale:** Te gjithë epitelet e rigjeneruar permbajne qeliza staminale, qe ndodhen ne nje stad intermediar e me potencial te fuqishëm proliferativ e ne faza te ndryshme diferencimi. Qelizat plotesisht te diferencuara nuk ndahen dhe humbin ne menyre te vazhdueshme ne siperfaqen e epiteleve, por kur demtohen, fillon autorigjenerimi, me pjesmarrjen e qelizave staminale, qe ndahen aktivisht, me shtimin e numurit te qelizave qe jane ne ekspansion dhe me reduktim te kohes se nevojshme te ndarjes se qelizave.



## 5. 2. RREGULLIMI I PROLIFERIMIT DHE I RITJES QELIZORE.

Krahas mediatoreve biokimike, qe nderhyjne ne ritjen qelizore, ekzistojne dhe faktoret polipeptik te ritjes, te pranishem ne plazmen qarkulluese dhe lokalisht, ku qlirohen nga qelizat me mekanizem parakrin. Shumica e faktoreve te ritjes ka veti pleiotropike dhe krahas nxitjes te proliferimit qelizor, ndermjetesojne dhe aktivite te tjera si p.sh migrimin dhe diferencimin qelizor, rimodelimin e indit, angiogenezen, pra ndermjetesojne aktivite te rendesishme me rol ne ritjen, ne ndarjen qelizore dhe ne riparimin e indeve.

### 5. 2. 1. Mekanizmat e veprimit të faktorëve proteinikë normalë të ritjes.

Faktoret polipeptidik te ritjes dhe te frenimit te ritjes qelizore, kane aktivitet kinazik intrinsek dhe pasi lidhen, i aktivizojne receptoret qelizor. Mekanizmat me te rendesishem jane:

#### **Nxitja e ritjes qelizore.**

Faktoret e ritjes, fosforilizojne nje seri lendesh proteinike, qe marrin pjese ne kapjen dhe transmetimin e mesazheve te ritjes se qelizes. Vargu i kinazave qe rrjedh, aktivizon faktoret nukleare te traskriptimit e te sintezes te DNA, duke u konkretizuar me ndarjen qelizore. Proçesi i proliferimit qelizor modulohet nga familja e ciklinave, te cilat pasi bashkohen me cdk (ciklin dependent kinazat), kontrollojne fosforilimin e grupit te proteinave, qe marrin pjese ne proçeset e mitozes. Keto proçese kryhen me disa mekanizma:

*Lidhja lidhese-receptor.* Proçesi i ritjes te qelizes, nis me bashkveprimin e faktorit te ritjes me receptorin siperfaqesor ose te brendshem te qelizes. Shumica e receptoreve jane mbi membranen qelizore, ndersa receptoret per steroidet jane intraqelizore (citoplazmike ose nukleare) dhe nderveprojne me lidhese lipofile, qe e deperton membranen qelizore.

*Aktivizimi i receptoreve.* Shumica e receptoreve per faktoret e ritjes, jane monomere proteinike, te shprehura ne siperfaqe te membranes qelizore dhe kane aktivitet tirozinkinaza-intrinseke ne nivelin e domenit citoplazmik. Lidhja me ligandin krijon dimerizimin e receptorit, qe nga ana e vet çon ne autofosforilimin e tirozines specifike ne korespondence me partnerin e vet dimer. Keto fosfoproteina te aktivizuara, shperthejne nje varg sinjalesh ne vazhdim te lidhjeve me molekulat zbatuese, ose çojne ne fosforilimin e proteinave te tjera. Disa receptor transmembranor per faktoret e ritjes, nuk kane aktivitet kinazik per çka dergojne sinjal, vetem kur veprojne me kinazen intraqelizore pas lidhjes me ligandin.

*Kapja e sinjalit dhe nderhyrja e mediatoreve dytesor.* Receptori i aktivizuar, lidhet me kinaza te tjera, ose me proteina te pershtatura, me aftesi te bashkohen me receptoret me ndihmen e faktoreve ndermjetes. Keto proteina mund te fosforilohen, ose te modifikohen dhe te fitojne cilesi te reja, kesisoj sinjali tejçohet brenda ne qelize. Proteinat vektore te perçimit te sinjalit te dyte jane:

- proteinat komplekse GTP (proteina G dhe proteinat e familjes RAS), te cilat e kompletojne aktivizimin e receptorit te membranes me efektoret intraqelizore. Aktivizimi i RAS intereson disa enzima citoplazmike si kinazat, sidomos MAP (Chinasi Proteich Attivate Mutagen).

- fosfolipaza C (PLC), eshte proteine, qe katalizon degradimin e fosfatidil 4,5-bifosfatit (PIP<sub>2</sub>) ne inositol-1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>) dhe diacilglicerol (DAG). Ne keto rrethana, IP<sub>3</sub> mobilizon kalciumin intraqelizor dhe DAG kryen shpernguljen dhe aktivizimin e proteinkinazes C (PKC), qe eshte perberes i familjes te kinazave me serintreoninen. Rezultati final i ketyre proçeseve eshte ritja e perqendrimit te Ca<sup>++</sup> intraqelizor dhe fosforilimi i proteinave intraqelizore. Ne se



nuk ndodh fosforilimi i proteinave, atehere shkeputet radikali fosforik dhe nderpritet kalimi i sinjalit për në berthamen e qelizës.

**Faktori i transkriptimit:** Proçesi i aktivizimit të kinazave MAP dhe i mesazhereve të tjere dytesor ( $\text{Ca}^{++}$ ), bën që t'i transmetohen sinjalet nukleusit, duke e nxitur për prodhimin e një serie genesh modulare të rritjes qelizore. Disa nga këto gene si *myc*, *fos* e *jun* kodifikohen për faktorët e transkriptimit dhe implikohen në sintezën e DNA dhe në rregullimin e mitozes.

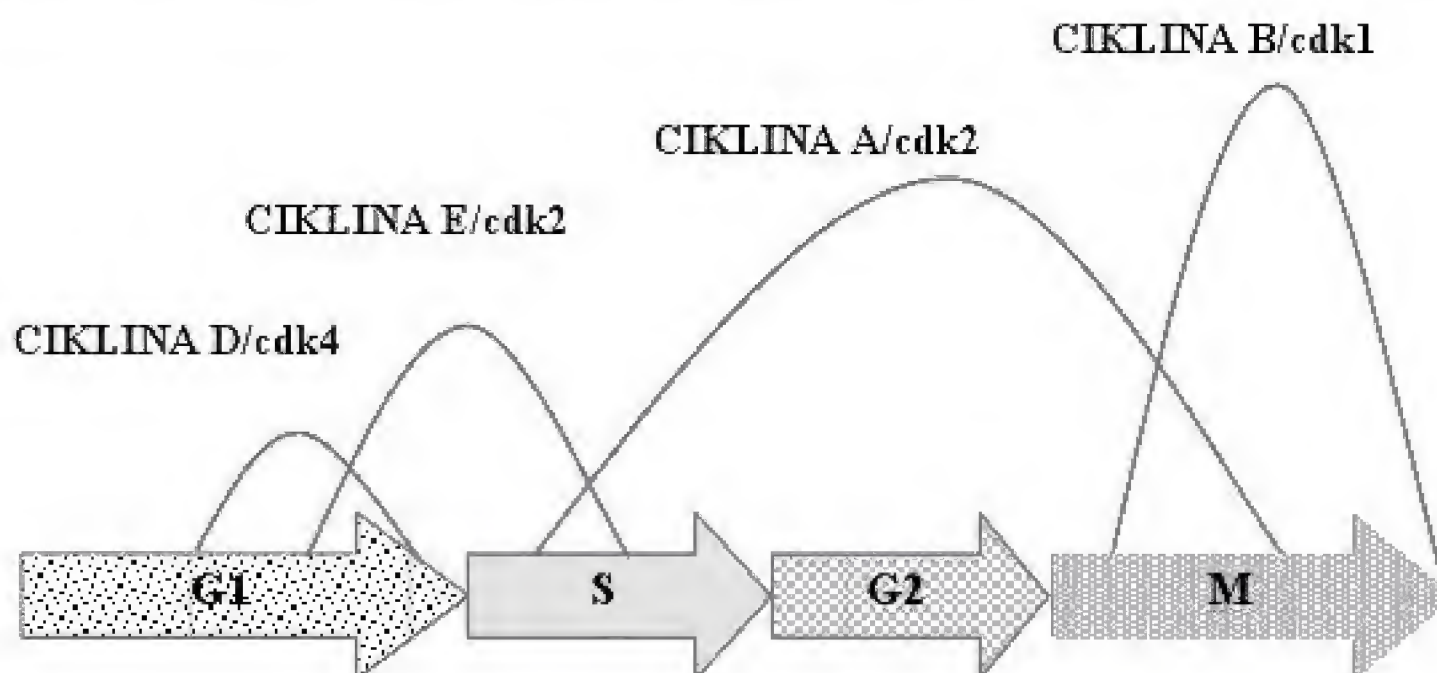


Fig. 5. 3. Bshkeveprimi i ciklinave dhe i cdk në ciklin qelizor normal.

**Ciklinat:** Replikimi i qelizës kontrollohet nga variacionet e shprehjes intraqelizore të ciklinave (A, B, D, E) (Fig. 5. 3), të cilat e modulojnë ndarjen qelizore duke formuar komplekse aktive me grupin e kinazave strukturale, të quajtura kinaza ciklin-dipendente (cdk), që rregullojnë çaste specifike të ciklit qelizor. Në fazën G2 sintetizohet ciklina B, që e lidh cdk-2 dhe ky kompleks i aktivizuar çon në fosforilim. Kinaza e aktivizuar fosforizon një seri proteinash, që nderhyjnë në mitozë dhe në replikimin e DNA, në depolimerizimin e membranës nukleare dhe në formimin e boshtit mitotik. Kur përfundon ndarja qelizore, ciklinat degradojnë dhe qeliza pret një stimul i ri, një sintezë të re cikline, që të rifillojë mitozën.

### 5. 2. 2. Faktorët e rritjes qelizore.

Ekziston një numër i konsiderueshëm faktorësh të rritjes, disa veprojnë mbi disa qeliza, të tjere kanë veprim të kufizuar vetëm në tipa të caktuara qelizash. Faktorët e rritjes ushtrojnë efekte dhe në levizshmërinë e qelizës, në kontraktimin e qelizës, në diferencimin qelizor dhe mbi angiogenezë, që është proces shumë i rëndësishëm në riparimin indor. Nder faktorët e rritjes, më kryesoret janë:

**Faktori i rritjes së epidermes (EGF) dhe faktori i rritjes transformuese alfa (TGF- $\alpha$ ).** Të dy bëjnë pjesë në familjen e EGF, madje bashkëndajne të njëjtat receptore. EGF gjendet gjerësisht në sekrecionet indore si në djerse, në peshtymë, në urinë, në sekrecionet intestinale. Gjate shërimit të plagëve, prodhohet nga keratinocitet, nga makrofaget dhe nga qeliza të tjera inflamatorë migratore. TGF- $\alpha$  është homologe dhe prodhon të njëjtat efekte biologjike si EGF. Receptori i EGF është i familjes të receptoreve tirozine-kinaza të membranës qelizore, e cila i përgjigjet TGF- $\alpha$  dhe ligandëve të tjerë të familjes EGF.

**Faktori i rritjes së hepatociteve (HGF).** Për herë të parë u zbulua në trombocitet serike. Ka efekt mitogen mbi shumicën e qelizave epiteliale, përfshirë hepatocitet, qelizat e epitelit të tubujve biliar, qelizat epiteliale të mushkerive etj. HGF,



vepron dhe si morfogen ne zhvillimin embrional, ku ndihmon shperndarjen dhe migrimin qelizor. HGF prodhohet nga fibroblastet, nga qelizat endoteliale dhe nga qeliza te tjera jo parenkimale. Receptori i HGF eshte prodhim i protoonkogenit c-MET, qe rezulton i mbishprehur ne shume neoplazi humane.

**Faktori i rritjes te endotelit vaskular (VEGF).** Perfshine nje familje proteinash, ku bejne pjese VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D dhe faktori i rritjes placentare. VEG eshte nxites i fuqishem i formimit te vazave te gjakut ne fazen e pare te zhvillimit (vaskulogeneza) dhe ka rol qendror ne neoformimin e vazave ne te rriturit (angiogeneza). VEGF nxit formimin e vazave te reja ne inflamacionin kronik, ne procesin e sherimit te plageve dhe ne tumoret. Anetaret e familjes VEGF, i transmetojne sinjalet nepermjet receptoreve tirozine-kinaza.

**Faktori  $\beta$  i rritjes të bashkërenduar (TGF- $\beta$ ).** Krahas sinjaleve specifike, qe nisin dhe rregullojne rritjen, qelizat i nenshtrohen dhe sinjaleve qe e frenojne rritjen. Nje nder shembujt e ketij mekanizmi, eshte frenimi i rritjes nga kontakti qelizor ne kulturat, por ky proces eshte evident dhe in vivo, sidomos ne hepatoektomite parciale, ku hepatocitet nderpresin proliferimin, sapo melçia arrine volumen dhe konfiguracionin qe kishte para operacionit.

Faktoret polipeptidik, me veprim frenues te rritjes qelizore jane: TGF- $\beta$  (Faktori beta Transformues i Rritjes) dhe TNF (Faktori i Nekrozes te Tumoreve), si dhe disa molekula te treteshme te matriksit jashtqelizor, te cilat mund te frenojne pergjigjen e qelizave ndaj faktoreve nxites te pranishem ne mikromjediset indore. TGF- $\beta$  frenon rritjen, per shumicen e qelizave epiteliale dhe per leukocitet. Ky faktor bllokoi ciklin qelizor, pasi rritet shprehja e frenuesve te ciklit (Cip/Kip e INK4/ARF). Humbja e receptoreve per TGF- $\beta$  ndodh shpesh ne tumoret, çka spiegon proliferimin rebel te qelizave neoplazike. Ne kultura indore, TGF- $\beta$  nxit proliferimin e fibroblasteve, te qelizave te muskulares se lemuara, eshte faktor i fuqishem fibrogjenik, nxit kemotaksin e fibroblasteve, lehteson prodhimin e kolagenit, te fibronektines e te proteoglikaneve; frenon degradimin e kolagenit nepermjet bllokimit te proteazave, qe ndodhen ne shtrojen intersticiale.

**Faktorët e rritjes që derivojnë nga trombocitet (PDGF),** perbejne nje grup proteinash te nderlidhura mes tyre, ku seicila perbehet nga dy vargje A e B. Tre izoformat e PDGF (AA, AB e BB) magazinohen ne granulat alfa te trombocitet, nga ku çlirohen pas aktivizimit te tij, por prodhohen dhe nga makrofaget e aktivizuar, nga qelizat endoteliale, nga qelizat e muskulatures se lemuar dhe qelizat neoplazike. PDGF nxit migrimin dhe proliferimin e fibroblasteve, te qelizave muskulare te lemuara dhe te monociteve, por ka dhe efekte proinflamatore. Kur PDGF vendoset direkt ne plagen e inçizionit kirurgjikal, shton fluksin e monociteve, nxit sintezen e kolagenit e rrit rezistencen elastike te plages. PDGF lidhet me dy tipe receptoresh specifike  $\alpha$  dhe  $\beta$ , qe zotrojne aktivitet intrinsek protein-kinazike. PDGF merr pjese dhe ne aktivizimin e qelizave stellate te melçise ne fazen e pare te fibrozës hepatike.

**Faktori i rritjes të fibroblasteve (FGF).** Fillimisht u individualizua si mitogen per fibroblastet, por ne fakt ushtron dhe aktivitete te tjera, ne veçanti nxit te gjitha fazat e nevojshme per formimin e vazave te reja (angiogeneza). FGF e pelqen heparinen, me te cilen prezantohet ne grupe acide dhe bazike, por pelqen dhe molekula te tjera anionike. FGF bazike (bFGF) perpunohet nga makrofaget e aktivizuar, ndersa FGF acide eshte e kufizuar vetem ne indin trunor.

**Faktorët e tjerë të rritjes.** Njihen dhe faktore te tjere, me rol ne inde specifike si faktori i rritjes se nervit (NGF), faktori i rritjes te makrofageve (FGDM), faktoret e rritjes te prodhuara nga qeliza kancerogene (CGF) etj., qe nxisin proliferimin qelizor me te njejta mekanizma si grupet e sipërme.



**Citokinat.** Krahas funksioneve ne inflamacion dhe ne pergjigjen imunitare, disa prej ketyre biomediatoreve, jane dhe faktor te rritjes polipeptidike, duke ndikuar ne cilesite e rritjes te disa qelizave.

**Stimujt hormonale.** Prej kohesh eshte verifikuar roli i shume hormoneve ne nxitjen e rritjes qelizore si estrogenet, progesteroni, somatotropina etj. Ne kete grup perfshihet dhe hormoni insuline, nje polipeptid mjaft i ngjashme me EGF, qe funksionon si faktor progresioni ne keto procese; ndersa hormoni i paratiroides dhe kortizoniket e frenojne sintezen e kolagenit.

**Faktorë të tjerë me veprim frenues.** Per shume kohe mbeti si hipoteze, por tani eshte vertetuar se ekziston nje kontroll i rritjes qelizore, nga ku rezulton se proliferimi qelizor drejtohet me nje mekanizem feed-back negativ i ndermjetesuar nga nje grup substancash te pranishme ne qelizat normale, qe arrijne te frenojne mitozen. Ndermjet ketyre faktoreve rendisim frenuesin epidermik (antagonisti i FGE), te cilit i dedikohet roli kontrollues ne proliferimin e qelizave te epidermes; faktori frenues i leukociteve neutrofile (FGL), i cili ruan numurin tersor te ketyre qelizave ne organizmin normal; si dhe TGF- $\beta$ , interferoni- $\alpha$ , prostaglandina E<sub>2</sub>, heparina etj, te cilet frenojne proliferimin e fibroblasteve ne vatren ku ndodh riparimi indor.

### 5.3. RIPARIMI ME IND BASHKËLIDHËS.

Sherimi nepermjet riparimit me ind mezenkimal, eshte nje dukuri me e shpeshte se sa rigjenerimi i qelizave parenkimatoze, madje fillon shume heret gjate inflamacionit dhe realizohet nepermjet proliferimit te elementeve qelizore te indit bashkelidhes e te qelizave endoteliale. Ne fakt, riparimi fillon kur shfaqen makrofaget, qe gelltisin e tresin mikroorganizmat, qe kane mundur t'i mbijetojne sulmit te leukociteve neutrofile, kapin mbeturinat dhe fragmentet e qelizave parenkimale e mezenkimale te demtuara, si dhe leukocitet e vdekur.

Gjate ketij procesi kemi zevendesim te indit parenkimatoz te demtuar me ind bashkelidhes, qe ndodh ne rrethana te veçanta lokale, si ne vatrat me nekroze indore dhe me prani eksudati, ne hematomat e ne trombet e zhvilluar ne terrenin inflamator etj. Dallohen dy forma riparimi me proliferim te indit bashkelidhes: formimi i indit te granulacionit dhe formimi i indit fibrotik.

#### 5.3.1. Indi i granulacionit.

Proçeset e sherimit fillojne 24 ore, pasi eshte zhvilluar demtimi ne vatren inflamatore, ku nisin me proliferimin intensiv te fibroblasteve e te qelizave endoteliale, qe ruhen ne periferi te vates se lenduar dhe brenda 3 - 5 diteve, arrijne te formojne nje strukture indore te veçante, te emertuar indi i granulacionit, qe perben themelin e proçesit riparative ne inflamacion.

Termi ind granulacioni perkufizon nje formacion te bute, me pamje ngjyre roze, me forme granulare, i karakterizuar me strukture histologjike indi bashkelidhes te pa pjekur, ku mbizoteron proliferimi i fibroblasteve dhe i qelizave endoteliale, qe formojne vaza te reja te vogla (Fig. 5. 4) e kesisoj, se bashku mbushin territorin e indit te demtuar. Proçesi i formimit te vazave te gjakut eshte me origjine nga vazat ekzistuese te ruajtura ne periferi te demtimit, nga ku nis migrimi, proliferimi e pjekuria e qelizave endoteliale, qe marrin pjese ne proçesin e angiogenezes ose te neovaskularizimit. Proçesi i formimit te vazave te reja ne inflamacione kalon ne kater faza:

- a. degradimi enzimatik i membranes bazale te vazave ekzistuese;
- b. migrimi i qelizave endoteliale te terhequra nga stimuli angiogenik (VEGF);



- c. proliferimi i qelizave endoteliale, që formon kordone qelizore;
- d. maturimi i qelizave endoteliale dhe krijimi i hapsirës së vazës, që lejon kalueshmëri të gjakut.

Vazat e neoformuara janë delikate. Lidhjet ndërqelizore të endotelit të ri, janë të dobëta, aq sa lejojnë daljen e plazmës dhe të eritrociteve, që inundojnë hapsirën perivaskulare. Këto rrethana morfologjike shpjegojnë vazhdimësinë e edemës në indin e granulacionit dhe kur inflamacioni është i shuar.

Mikroskopikisht, indin e granulacionit mbizotërohet nga fibroblastet, që janë hipertrofike, kanë shtim të retikulit endoplazmatik të rrudhur. Në fazën fillestare, fibroblastet sintetizojnë e sekretojnë glikozaminoglikanet dhe më pas vazhdojnë prodhimin e sekretimit intensiv të fibrave kolagene, që së bashku zgjerojnë stromën e indit të granulacionit. Disa fibroblaste kanë tiparet ultrastrukturale të qelizave muskulare, të shprehura me berthamë të madhe, në citoplazmë shihen tufa fibrile të dendura dhe sasi të mëdha proteinash tkurëse si aktina e miozina, për çka janë emërtuar dhe *miofibroblaste*. Në përzierje të indit të granulacionit bëjnë pjesë dhe makrofaget, që fagocitojnë proteinat e eksudatit, fibrinën dhe detritin qelizor, por nuk mungojnë dhe mastocitet. Në këtë terren arrijnë dhe leukocitet neutrofile, eozinofilet e limfocitet, që ftohen nga stimuj kemotaktikë specifikë.

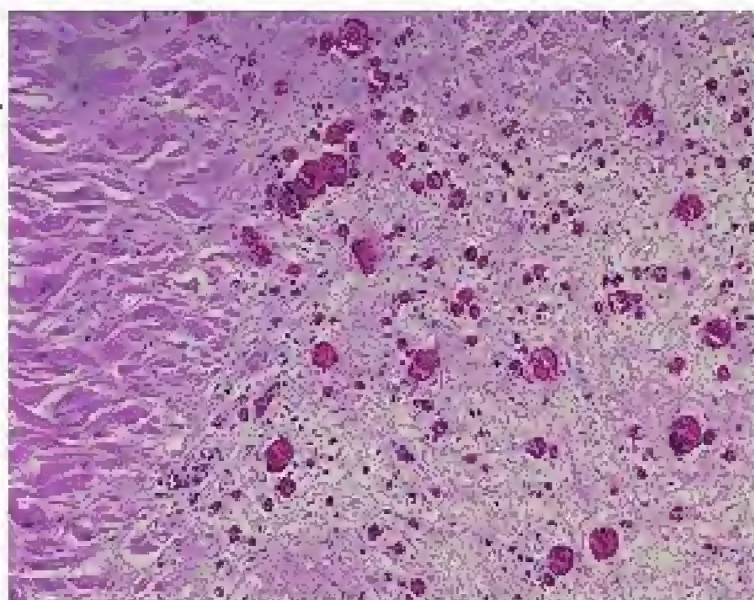


Fig. 5.4. Ind granulacion në vatrën e infarktut të miokardit.

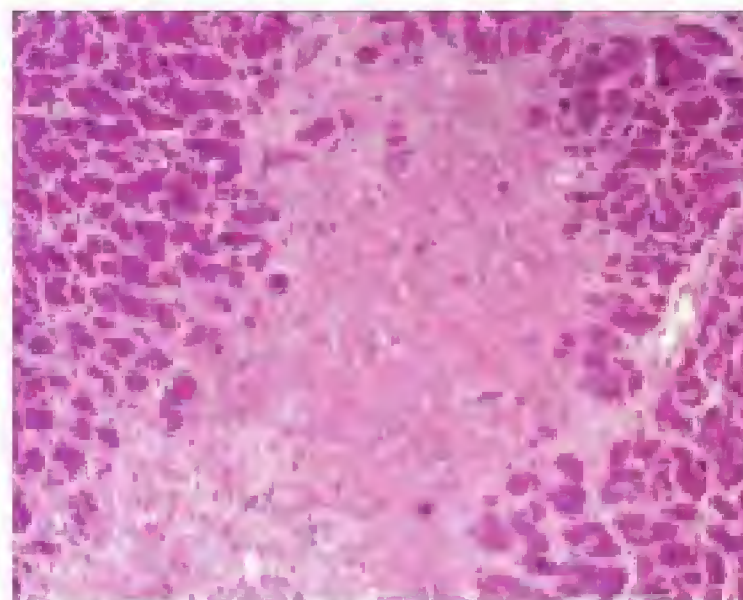


Fig. 5.5. Fibrozë e vatrës të infarktut të miokardit (cikatrice e miokardit).

### 5. 3. 2. Indi fibrotik.

Është faza perfundimtare e procesit të riparimit. Progresimi i ngadalshëm i proceseve riparative, çon në shtimin e materialeve ekstraqelizore si të lëndës fundamentale e në veçanti të fibrave kolagene, që shoqërohen me pak fibroblaste aktive dhe me shumë pak enë gjaku.

Mikroskopikisht, indi fibrotik përmban fibroblaste të rralla, të shpërndara e të ndara nga tufa fibrash kolagene, ndërmjet të cilave shihen pak qeliza inflamatorë mononukleare, kryesisht makrofage. Vazat e gjakut, karakteristike në fazat e fillimit të proceseve riparative, tani pesojnë tromboza, qelizat endoteliale pesojnë dëmtime degjenerative dhe nekroza, që për pasoje, përthithen e treten nga makrofaget. Kështu, indin e granulacionit shënderrohet në ind fibrotik të pjekur (Fig. 5.5), që përfaqëson cikatricën e dëmtimit, e ndërtuar nga tufa të dendura kolagene, nga fibroblaste inaktive, (*fibrocite*). Kjo cikatrice nuk është perfundimtare, pasi me kohë peson dhe ndryshime të tjera si:

*Terheqia*. Është procesi i zvogelimit të vëllimit e i përmasave të cikatriceve, që provokohet nga aktiviteti tkurës i miofibrociteve, nga pakesimi numerik i fibroblasteve, nga shtimi i fibrave kolagene dhe elastike. Procesi i terheqjes të cikatriceve është verifikuar në modele eksperimentale në kafshë, ku dëmtimi prej 40 cm<sup>2</sup>



ne lekuren e lepurit, pas 6 javesh, megjithë zhvillimin intensiv të riparimit, nuk i fiton permaset fillestare, madje zvogelohet me 10 % të sipërfaqes. Pra, cikatriceja është gjurma, është vula, është mbresa e demtimit, e zëvendësuar me struktura fibrosklerotike që nuk zhduken.

*Rimodelimi.* Fibroza dhe cikatriceja pasinflatore, në tentativë për të riparuar demtimin dhe defektin indor, pesojnë një rimodelim të strukturave përberëse dhe pasi ka përfunduar riparimi. Gjatë fibrozës të një plaje në lëkurë, depozitimet e fibrave kolagene fillimisht vendosen perpendikulare në epidermë, por me maturimin e indit, fibrat kolagene marrin pozicion horizontal si në kushte normale, duke krijuar reduktim të rimodelimit të cikatriceve.

Normalisht, derma ndërtohet me kolagen i tipit 1, ndërsa indi i granulacionit, që mbush plagët e lëkurës, përmbanë kolagen të tipit 3, i cili formon cikatrice të gjera e të dukshme, por që gradualisht, zëvendësohet me kolagen të tipi 1 dhe kështu riparimi i afrohet strukturave normale, mbresa është e imët, nga një here pothuajse dhe e padukshme. Kjo lloj cikatrice formohet pas incizioneve në ndërhyrje kirurgjikale.

#### 5. 4. BASHKËSHOQËRIMI I RIGJENERIMIT ME RIPARIMIN.

Demtimet që peson një organ gjatë inflamacionit, zëvendësohen nëpërmjet rigjenerimit të qelizave parenkimale, të cilat bashkeshoqërohen me reaksione riparative të stromës mbështetëse bashkelidhëse. Shembulli klasik, është sherimi i demtimeve të indeve epiteliale. Gjatë sherimit të një plaje në lëkurë, procesi i parë që shfaqet për mbylljen e defektit, është riparimi me ind granulacioni e më pas zhvillohet rigjenerimi i epidermës, që e mbulon dhe e mbyll defektin. Në disa organe si në mëlçi, në veshkë, në pankreas, në gjenderrat salivare etj dhe pse janë të ndërtuar nga qeliza parenkimatoze stabile, mënyra e sherimit të demtimeve inflamatore realizohet me dy rrugë:

1. rigjenerimi i ngadalshëm i qelizave parenkimale (stimulohen, hyjnë në fazën G1, nisin mitozën, replikohen dhe arrijnë të zëvendësojnë qelizat e humbura);
2. me riparimin proliferativ të skeletit fibrokonjuktival.

Për të kuptuar bashkëveprimin e këtyre dy proceseve në sherimin e demtimeve indore, do të përshkruajmë ngjarjet e rigjenerimit, që zhvillohen në mëlçi, në veshkat dhe në mushkeri.

*Mëlçia.* Në hepatitin akut viral, proceset inflamatorë krijojnë nekroze të qelizave parenkimale dhe në këto terren më pas arrijnë makrofaget, që e pastrojnë nekrozin dhe hepatocitet e mbetur nisën proceset e rigjenerimit, duke shfrytëzuar si udhëheqje dhe mbështetëse skeletin stromal të lobulit e në veçanti membranën bazale të trabekulit, ku sistemohen qelizat e reja. Kjo formë rigjenerimi (restitutio ad integrum) e hepatociteve, shoqërohet me riparimin edhe të stromës, e cila nis me proliferimin elegant të skeletit bashkelidhës, që ndodhet rreth venës centrale dhe kështu, se bashku përfundojnë rindërtimin e lobulit hepatic.

Në rastet kur mëlçia, demtohet nga hepatitet kronike, nga cirroza e mëlçisë etj, shfaqet proliferimi dhe diferencimi i qelizave ovale, që janë më të shpejta se sa proliferimi i hepatociteve, që është i ngadalshëm, madje dhe i bllokuar.

Një model tjetër është rigjenerimi i qelizave hepatiche pas rezeksionit të pjesëm të mëlçisë, pas heqjen p.sh të një mase neoplazike. Në këto raste, rritja e mëlçisë bëhet për llogari të lobeve të ruajtur, të cilat në fakt shprehin më tepër një rivendosje të masës funksionuese se sa rindërtimin e formës së mëlçisë, për çka kjo lloj rritje emërohet kompensuese. Pas hepatektomisë parciais, pothuajse të gjitha hepatocitet e padëmtuar, fillojnë të replikohen për të rigjeneruar indin.



Me qe hepatocitet jane qeliza te qeta, duhet te kalojne disa ore para se te hyjne ne fazen G1 te ciklit qelizor, per te kaluar ne fazen S dhe ne replikimin e DNA. Masa e qelizave hepatike ne shumfishim, hoqerohet me replikimin sinkron dhe te qelizave joparenkimale si qelizat e Kupffer, qelizat endoteliale dhe qelizat stellate. Proliferimi i hepatociteve nxitet nga veprimi i kombinuar i faktoreve te rritjes.

Me perjashtim te aktivitetit autokrin te TGF- $\alpha$ , replikimi i hepatocitit varet nga efekti parakrin i faktoreve peptidik te rritjes dhe i citokinave te prodhuar nga qelizat joparenkimale te melçise. Shprehja e geneve ne melçi, gjate rigjenerimit eshte intensive dhe kalon ne disa faza, duke filluar nga pergjigjia imediate e hereshme, e tipit tranzitor, qe perkon me kalimin nga faza G0 ne fazen G1, ku aktivizohen mbi 70 gene, duke kaluar ne protoonkogenet C-FOS dhe c-JUN, qe dimerizohen, per te formuar faktoret e transkriptimit AP-1 dhe c-MYC, si dhe te faktoreve te tjere te transkriptimit NF $\kappa$ B, STAT-3 e C/EBP.

Tranzicioni i qelizes hepatike nga faza G0 ne G1 te ciklit qelizor, kryhet me nderhyrje te citokinave IL-6 dhe TNF (i jep hepatocitit sinjalin e ndezjes). Ne fazen e me pasme, kur hepatociti hyne ne fazen G1, aktivizohet nje grup tjeter genesh, kryesisht genet, qe kodifikojne per proteinat anti-apoptozike Bcl-X. Kur qelizat arrijne fazen G1, progresimi i ciklit qelizor, ndermjetesohet nga faktoret e rritjes HGF dhe TGF- $\alpha$ , qe pasi hyjne ne qarkullimin e venes porta, arrijne dhe nxisin proliferimin e hepatociteve.

Progresimi nga faza G1 ne fazen S, nis me formimin te komplekseve ciklina D-cdk4 dhe me fosforilimin e nje perberesi te familjes te proteinave Rb. Ne vazhdim, aktivizohet kompleksi ciklina E-cdk2, i cili e ben autonom replikimin e hepatociteve. Gjithashtu, nderhyjne dhe disa hormone si noradrenalina, insulina, hormonet e tiroides etj, qe ndermjetesojne si faktore shtese, duke nxitur proliferimin e hepatociteve. Ndonese njihen fazat qe rregullojne replikimin e hepatociteve, dihet shume pak per mekanizmat, qe çojne ne rritjen e proceseve metabolike dhe te proliferimit qelizor pas hepatoektomise te pjeseshme dhe per mekanizmat, qe nderpresin rigjenerimin e melçise. Mendohet se ndikojne frenuesit e rritjes si TGF- $\beta$  dhe aktivinat, te cilat ndofta e nderpresin replikimin e hepatociteve.

**Veshka.** Ne rastin e nje abscesi te veshkes, proceset e nekrozes shkaterrojne si qelizat parenkimale (nefronin) dhe shtratin stromal intersticial, keshtu qe proceset e rigjenerimit e ato riparuese shfaqen ne te njejten kohe me fillimin e proceseve inflamatore. Periferia e abscesit renal invadohet nga leukocyte neutrofile dhe makrofage, qe mundohen te kufizojne demtimet e krijuara nga mikroorganizmat invadente. Edhe epiteli tubular eshte i demtuar, ndersa membranat bazale edhe pse te lenduara, ende rezistojne. Ne nefronet e demtuara, qe e ruajne membranen bazale, rigjenerimi i qelizave epiteliale çon ne rindertimin saktesisht te arkitektures origjinale te tubujve, ndersa ne pjesen qendrore te abscesit, ku ndodhet nekroza, proceset rigjeneruese mungojne. Megjithate, zbrazja e detritit nekrotik dhe e eksudatit purulent (kalimi me rruget urinare), favorizon dhe nxit proceset riparuese, qe shprehen me proliferimin e stromes intersticiale, qe perfundon me formimin e indit te granulacionit dhe me vone me zhvillimin e cikatriceve.

**Mushkeria:** Te njejtat mekanizma nderhyjne ne perfundimin e inflamacioneve te zhvilluara ne mushkeri dhe ne kavitetet natyrale si ne pleur, ne perikard dhe ne periton. Kur procesi patologjik nuk i demton septat interalveolare, atehere eksudati inflamator ne alveola mund te perthithet (rastet me bronkopneumoni), ose nixirret me kolle, nepermjet bronkeve dhe ne keto rrethana, qelizat e epitelit alveolar fillojne te rigjenerojne e te riveshin hapsiren alveolare. Ne rastin kur eksudati inflamator nuk arrin te perthithet, ose nuk nixirret jasht mushkerise dhe kur demtimet e parenkimes se mushkerive jane te avancuara me nekroze jo



vetem te epitelit, por dhe te septeve interalveolare, atehere proceset e rigjenerimit jane pothuajse te pamundura, ose teper te kufizuara. Ne keto raste, septat alveolare ne periferi te territorit te lenduar, pesojne proliferim te stromes dhe formim te indit te granulacionit, qe rritet ne drejtim te eksudatit (brenda alveoles), duke depertuar ne brendesi te tij, çka çon ne organizimin e vates inflamatore, ndersa alveolat fqinje, qe arrijne te rigjenerojne epitelin, jane te zgjeruara (emfizema), per te kompensuar, ato qe kane dale jasht funksionit.

## 5. 5. SHËRIMI I PLAGËVE.

Rigjenerimi i çdo indi organizohet dhe qeveriset ne varesi te kapacitetit replikativ te njesive qelizore te goditura, nga kapaciteti i qelizave staminale dhe nga demtimi, qe ka interesuar arkitekturen e indit, ndersa riparimi ndikohet nga aftesia proliferative e indit stromal bashkelidhes, qe kerkon te rindertoje ne nje menyre tjeter indin, por vetem pasi rigjenerimi ka deshtuar ose pasi ka perfunduar ne menyre jo te plote.

Sherimi i demtimeve indore, rindertimi i strukturave dhe rivendosja e funksioneve, ka rendesi per mbijetesen e organit, madje dhe te individit. Sa me te zhvilluara e te specializuara organet, aq me te kufizuara jane proceset e rigjenerimit dhe me te renda jane pasojat e demtimit te indit. Per te krijuar nje koncept mbi dukurite, qe nderhyjne ne sherimin e indeve, eshte me interes te trajtojme modelin e sherimit te plages ne incizionet kirurgjikale, i quajtur sherimi paresor.

### 5. 5. 1. Shërimi parësor.

Pas incizionit te lekures ne nderhyrjet kirurgjikale, buzet e lekures se prerë pastrohen, puthiten e shtrëngohen ndermjet tyre me sutura ose me benda, me synim qe te arrihet sherimi i plages dhe qe te kemi humbje sa me minimale indi e pa prani infeksioni bakterial.

Prerja e lekures me bisturi shkakton vdekjen e nje numuri te kufizuar qelizash te epidermes, nje pjese te indit bashkelidhes ne thellesi, te indit dhjamor, por njekohesisht demton dhe disa prej anekseve te dermes. Pasi qepet, hapsira e prerjes ngushtohet e mbushet me gjak te mpiksuar (koaguli), me fibrine dhe me qeliza me origjine nga gjaku. Koaguli eshte i ngjitur me buzet e plages, madje del ne sipërfaqe, ku pasi diz-hidratohet formon dregezen, qe e mbulon plagen, duke e mbyllur dhe izoluar nga ambienti i jashtem. Dinamika e ketyre ngjarjeve te zhvilluara ne kohe te caktuar, ndikojne qe plaga kirurgjikale te sherohet. Ky proces eshte emertuar sherimi paresor ose perpiekia per sherimin paresor, e cila kryhet ne disa faza:

- *24 orët e para*, ne buzet e prera te lekures, shfaqen leukocitet neutrofile, qe migrojne drejt koagulit, epiderma trashet dhe qelizat e shtreses bazale kalojne ne aktivitet mitotik intensiv.

- *Ne ditën e dytë*, qelizat e epidermes, qe ndodhen nen dregezen, nisin te proliferojne ne te dy anet e buzeve te drejtuara perkundrejt njera tjetres, duke formuar kordona te holle dhe shtresa qelizash, qe bashkohen ndermjet tyre. Proliferimi i qelizave epidermale eshte me i shpejte ne kohe e nis para se te filloje proliferimi i indit bashkelidhes nenepidermal. Fibroblastet, qe ndodhen ne vaten qe po rindertohet sekretojne kolagen, elastine dhe proteoglikanet. Ne kete faze, ne shtrojen ekstraqelizore shfaqet nje sasi e konsiderueshme fibronektine, kryesisht me origjine plazmatike, por me pas fibronektina sintetizohet aktivisht dhe nga qelizat endoteliale ne proliferim. Fibronektina ushtron efekt kemotaktik mbi fibroblastet, qe migrojne, proliferojne e organizojne indin.



- Nga dita e 3<sup>o</sup> ne ditën e 4<sup>o</sup>, ne kete mjedis te brishte, leukocitet neutrofile i lene vendin makrofageve dhe njekohesisht nis proliferimi i indit lidhor subdermal, qe perfundon me formimin e indit te granulacionit, qe mbush spaciunin ndermjet dy buzeve. Proliferimi fibroblastik shoqerohet me prodhimin e fibrave kolagene, qe orientohen ne drejtim vertikal, por ende nuk kane filluar te formojne urezat lidhese ndermjet dy faqeve te prerjes. Nderkohe, vazhdon proliferimi dhe diferencimi i qelizave te epidermes, te cilat krijojne trashje margjinale te shtresave siperfaqesore, te dy aneve te buzeve te plages.

- Dita e 5<sup>o</sup> dhe e 6<sup>o</sup>, hapsira e plages mbushet me ind granulacioni, me neovaza te shprehura ne maksimum (Fig. 5. 6). Tufat e fibrave kolagene te grumbulluara behen abundante, kane shtrirje ne pozicion horizontal dhe formojne ureza lidhese ndermjet dy aneve te plages. Epiderma gradualisht rimerr trashesine normale dhe qelizat e shtresave te sipërme diferencohen, duke krijuar arkitekturen e epidermes mature me dukurite e keratinizimit ne siperfaqe.

- Gjate javes se dyte, vazhdon proliferimi i fibroblasteve dhe grumbullimi i fibrave kolagene, qe formojne cikatricen e plages, ndersa leukocitet çduken dhe edema pakesohet. Shtimi dhe kompaktesimi i fibrave kolagene shtyp kapilaret e neoformuar, çka ndikon ne zbehjen e teritorit, ndersa zhvillimi i ketij indi ne brendesi te plages e shtyne dregezen, e cila bie. Cikatriceja e plages operate, eshte e zbehte pikerisht per shkak te regredimit te vazave te gjakut. Pavaresisht nga rikuperimi i vete plages operate, rezistenca ne tendosje e lekures eshte me e ulet se sa e lekures normale.

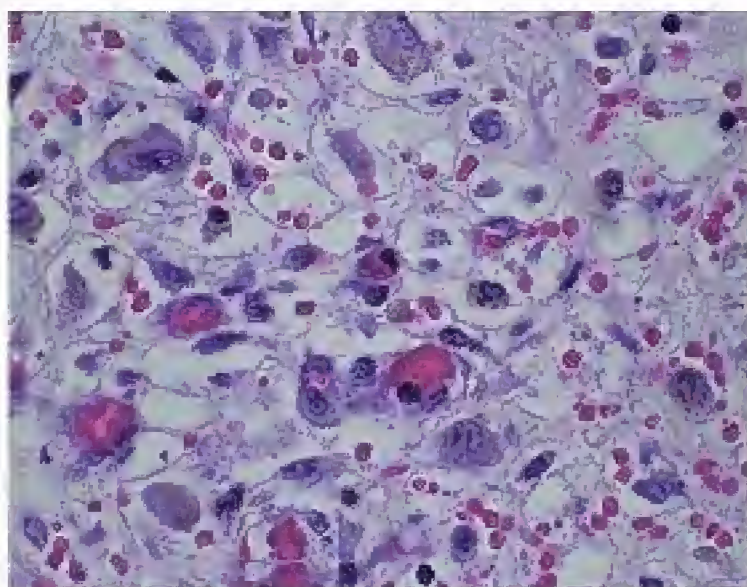


Fig. 5. 6. Ind granulacioni i zhvilluar per mbushjen e difektit indor.

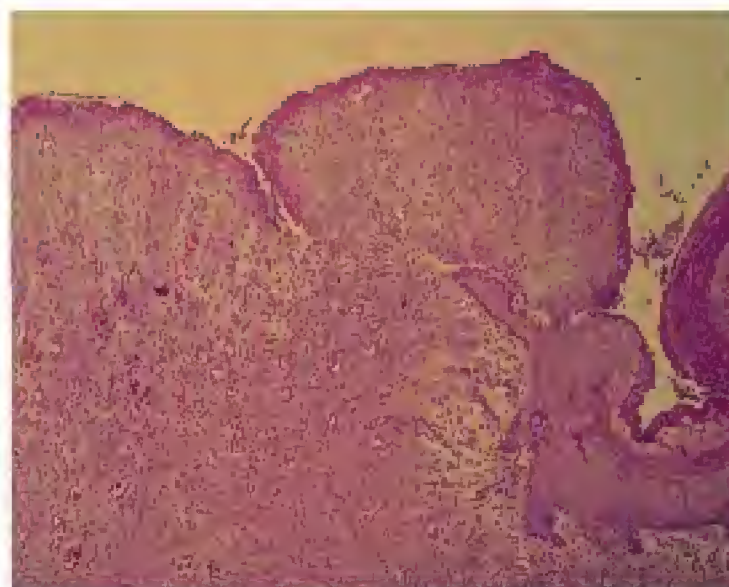


Fig. 5.7. Sherimi dytesor i lekures, me formim te cikatrice se gjere deformuese.

- Ne fund te muajit, cikatriceja eshte e ndertuar nga ind bashkelidhes me mbizotërim te fibroblasteve, por eshte ende lehtesisht e vaskularizuar, per çka krijon nje pamje makroskopike me ngjyre tipike roze te plages operate, ndersa ne pjesen e sipërme mbulohet me epidermen e re.

- Pas nje viti, cikatriceja shnderrohet ne strukture teresisht kolagene, pa qeliza, eshte pa vaza gjaku dhe paraqitet si nje mbrese e holle delikate, me ngjyre roze teper te zbehte, qe i afrohet pothuaj plotesisht ngjyres normale te lekures. Forca elastike e plages rritet ne menyre te dukeshme, duke u bere afersisht e njejte, por jo e barabarte me lekuren normale.

### 5. 5. 2. Sherimi dytesor.

Ne rastet me plage traumatike, me difekte te gjera indi, ose ne demtime me humbje mase indore, si ndodh gjate infarktut te miokardit, ose ne ulçerat gastro-intestinale, proceset e rigjenerimit te parenkimes dhe proceset riparuese jane me te nderlikuara. Rigjenerimi i qelizave parenkimale, ne keto raste verifikohet ne



buzet e demtimeve, por rindertimi i plote i arkitekture origjinale te indit eshte i pamundur ose behet difektuoz. Ne keto rrethana, indi i granulacionit eshte abundant, ku zhvillohet duke filluar nga buzet e demtimit dhe me pas shtrihet drejt qendres, duke tentuar te mbushi territorin e shkaterruar. Kjo forme riparimi ndryshon ne shume aspekte nga sherimi paresor, per çka emertohet sherimi dytesor, ose *perpiekia per sherim dytesor i difektit indor*. Ne menyre te pashmangeshme, difektet e medha indore, shoqerohen me sasi te madhe detritit nekrotik, me reaksione inflamatore intensive, me prani te shtuar eksudati inflamator, qe duhet te eleminohet, per te lehtesuar proceset e rigjenerimit e te riparimit te indit.

Nje tjeter aspekt i sherimit dytesor, eshte fenomeni i tkurrjes se plages, qe verifikohet ne demtimet e gjera. Pavaresisht nga dimensionet e cikatrices, dihet se territori fillestar i demtimit dhe i humbjes indore, ka qene shume me i madh. Formimi i indit te granulacionit ne keto demtime eshte i bollshem dhe zhvillohet me vrulle, pasi sistemi fibroblastik dhe vazat e neoformuara marrin pergjegjesine e plote ne riparimin e difektit. Nga karakteri abundant dhe i ritmeve te shpejta te krijimit, ky indi granulacioni emertohet "*granulacioni i harlisur*" ose prodhim i "mishit te tepert", pasi shpesh here shtohet, aq sa del mbi buzet e difektit, duke e penguar rindertimin e indit, si ndodh me riepitelizimin e lekures (Fig. 5. 7), pasi ka pesuar demtime te gjera mbretese.

Nje tjeter anormalitet i sherimit dytesor eshte formimi misterioz i kelloidit, nje kompleks struktural, qe eshte rezultat i prodhimit dhe i depozitimit ne sasi abondante i fibrave kolagjene ne brendesi te cikatrices, ku krijon aglomerate ne trajte nyjesh te çrregullta. Formimi i kelloidit ne cikatricet e plageve, ka karakter individual dhe eshte genetikisht i kontrollushem. Kelloidi, eshte sa problem estetik, sidomos kur shfaqet ne pjeset e ekspozuara te trupit, po aq dhe problem funksional, pasi jo rralle, sidomos kur formohet prane artikulacioneve, ndikon ndjeshem ne uljen e aktivitetit funksional te gjymtyres. Nga ana tjeter, kelloidi perben dhe nje problem mjekesor, pasi kurimi me heqie kirurgjikale, shpesh nuk ka dhene rezultate te mira, pasi perseritet.

## 5. 6. MEKANIZMAT QË NDËRHYNË NË PROCESET E RIPARIMIT

Sherimi plageve rezulton nje fenomen shume kompleks dhe kur kerkojme nje pergjigje te plote mbi ecurine e proceseve rigjeneruese dhe riparuese te indit, lindin nje varg pyetjesh si p.sh: çfare sinjali marrin qelizat per te filluar proliferimin? Cili eshte mekanizmi qe kontrollon proliferimin?

Diht se keto procese nuk zhvillohen ne menyre spontane, apo anarkike, por jane te mire orkestruara, pasi shume mekanizma jane te organizuara ne forme te tille, qe e drejtojne migrimin, proliferimin e zevendesimin e qelizave parenkimale te demtuara, po keshtu dhe proliferimin e qelizave mezenkimale, neoformimin e vazave, sintezen e proteinave te shtrojes ekstraqelizore, rimodelimin e indit parenkimal dhe ate bashkelidhes.

### 5. 6. 1. Nxitja e proliferimit nga faktorët e rritjes.

Rritja normale e popullatave qelizore, eshte e kontrolluar nga nje grup faktoresh biologjike, qe e stimulojne proliferimin qelizorë, por ndikohet dhe nga antagonistet e tij, ose nga faktoret frenues. Ekzistenca e tepruar e faktoreve stimulues ose mungesa e faktoreve frenues, nxisin proliferim te pakntrollueshem, si ndodh me neoplazite. Edhe pse rritja e indit neoplazik vjen nga pakesimi i kuotave qelizore te humbura, faktoret me te rendesishem jane ato, qe aktivizojne qelizat ne fazen G0 duke i stimuluar per te hyre ne fazen G1, pra ne ciklin e plote qelizor.



Ne studimin e ketyre proceseve, i është kushtuar vemendje e veçante grupit të faktoreve polipeptidik të rritjes, të pranishëm në serum ose të prodhuara nga qelizat, të cilët nxisin proliferimin qelizor. Disa nga këta janë faktore të kompetencës, që nuk nxisin sintezën e ADN, por i bëjnë të afta qelizat të kalojnë nga faza G0 në fazën G1, të tjera janë faktore të progresionit, që nxisin sintezën e DNA në qelizat kompetente.

### 5. 6. 2. Bashkëveprimi qelizë - qelizë dhe qelizë – shtroja ndërqelizore.

Disa linja qelizash normale, kur rriten në kultura indore, proliferojnë deri sa formojnë një shtresë të vetme qelizash, të cilat pasi takohen njera me tjetrën e pushojnë ndarjen. Ky fenomen emërtohet "*frenimi me kontakt*" dhe është analog me atë të levizjes qelizore, që mund të varet dhe nga densiteti qelizor brenda mjedisit të kultures, njelloj si ndodh in vivo. Varesia e rritjes qelizore me densitetin, mund të ndikohet nga kufizimi i substancave në mikromjedisin që rrethon qelizat, me numurin e receptoreve sipërfaqësor që lidhen me faktoret e rritjes dhe me grumbullimin e faktoreve frenues në mjedisin e kultures. Duke i u përgjigjur dëmtimit, shumica e qelizave është e aftë të ripërterijë indin dhe të ndalojnë proliferimin sapo mbushet defekti indor. Ky koncept provon, se dhe rigjenerimi është proces i kontrolluar dhe që ka një prag rritjeje. Në rastin e hepatektomisë, rigjenerimi i qelizave hepatike ndalohet nga veprimi i TGF- $\beta$ , i sekretuar nga qelizat jo parenkimale të organit.

Me interes është bashkëveprimi ndërmjet migrimit, proliferimit e diferencimit qelizor, me shtrojen ndërqelizore. Qelizat endoteliale, që rriten në diskun e kultures (in vitro) të veshura me lamininë ose me kolagenin e tipit 1, replikojnë shumë më shpejtë kur ekspozohen ndaj faktorit të rritjes EGF, në ndryshim nga qelizat e rritura në kontakt me kolagenin IV. Në efektin e fibronektinës, ose të fragmenteve të saj, qelizat endoteliale dhe fibroblastet migrojnë drejt vatrës së dëmtuar, të parat formojnë vazat e gjakut dhe të dytat e riparojnë stromën.

Mekanizmat e mundshëm me të cilët faktoret e rritjes dhe shtroja ndërqelizore ndikojnë në formën, në migrimin, proliferimin dhe diferencimin qelizor, lidhen me praninë e receptoreve në sipërfaqen e qelizave, të cilët njohin proteinat e shtrojes ndërqelizore. Këto receptore qelizor, janë glikoproteina transmembranore, të cilat nëpërmjet domenit intraqelizor nxisin prodhimin e mesazhereve dytesor, që veprojnë me berthamen dhe citoplazmën e kësaj me citoskeletonin, duke provokuar levizjen dhe diferencimin qelizor. Një grup i veçantë receptoresh janë integrinat, që shërbejnë si receptore për fibroblastet; glikoproteinat receptoriale për trombocitet, molekulat e adezionit të leukocitit për endotelin etj. Shumë integrina i lidhin proteinat e shtrojes ekstraqelizore, që njohin mbetjet specifike aminoacide të trepeptidit arginine-glicine-acidi aspartik, i cili mendohet se luan rol kyç në adezionin qelizor.

### 5. 6. 3. Kolageni dhe rezistenca e plagës.

Proliferimi i fibroblasteve, në veçanti depozitimi jashtëqelizor i kolagenit dhe i strukturave të tjera fibrilare gjatë procesit të shërimit të plagës, përcaktojnë rezistencën e indit, i cili përfaqëson një fenomen dinamik, që konsolidohet me kohë, duke ndjekur këtë rend kronologjik:

- Pasi krijohet dëmtimi indor, është e nevojshme një periudhë latente, që zgjat 3 deri 14 ditë, kohë në të cilën rindërtohet defekti e formohet indi i granulacionit.
- Gjatë dy javëve që pasojnë, verifikohet rritje e shpejtë e rezistencës së plagës, që intensifikohet gradualisht deri në muajin e dytë. Ky fenomen sigurisht është në



varesi te drejt per drejte me depozitimn e kolagenit, te fibrave elastike dhe te lendeve fundamentale, qe marrin pjese ne formimin e cikatrices.

- Ne muajin e 3<sup>o</sup>, riparimi i dentimit arrine te garantoje vetem 70 - 80 % te rezistences terheqese te lekures normale dhe ky nivel mbetet per tere jeten.

Diferenca me mungese 20 - 30 % do te thote, se plaga ka deficit ne turgor dhe se nuk mund te rifitohet rezistenca e plote indore, si e lekures normale.

Rikthimi i rezistences te indit lidhet me tipin e kolagenit, qe merr pjese ne riparim. Gjate maturimit te cikatrices, kolageni i tipit III, qe mbush fillimisht difektin dhe qe eshte tipik per lekuren embrionale, shnderrohet ne kolagen te tipi I, qe eshte tipik si i lekures te rriturit. Koha qe duhet per te zevendesuar kolagenin fillestar, perkon me rritjen graduale te rezistences te plages. Sa me heret te kompletohet ky proces, aq me shpejt plaga arrine ne kufijt e rezistences normale.

Bazuar ne keto te dhena, lind pyetja: per derisa duhet kaq shume kohe per t'u riparuar nje plage operate, atehere perse te semuret e operuar nxirren nga spitali qe ne javen e pare? Eshte vertetuar se plaget operate te suturuara pas nderhyrjes kirurgjike dhe qe nuk jane te infektuara nga bakteriet patogene (plaget operate pa nderlikime), brenda javes se pare arrijne te fitojne 10 - 20 % te rezistences te lekures normale, te shoqeruara me riepitelizimin e konsolidimin e plages. Ne javet e mepasme paralelisht me prirjet e sherimit, rritet dhe rezistenca e indit, qe gradualisht dhe pa asistencen mjekesore arrine deri ne 70 % te vlerave te normes, por kurre nuk arrine ne vlerat e normes. Edhe pas kesaj kohe relative, kur plaga arrine turgorin "maksimal" te mundeshem, rezistenca mbetet pothuajse e njejte, prandaj dhe kur mbahet ne spital i semuri nuk arrine te rikuperoj me shume, prandaj nxirret nga spitali.

## 5.7. FAKTORËT QË MODIFIKOJNË CILËSINË E PËRGJIGJIES INFLAMATORE - RIPARUESE.

Pergjigjia inflamatore-riparuese e indeve, influencohet dhe nga faktore te pergjithshem e lokale, qe nderhyjne me mekanizma te ndryshem, per çka eshte me interes t'i trajtojme.

### 5.7.1. Influenca sistemike.

Njihen disa faktor me ndikim te pergjithshem, nder te cilet mund te rendisim:

**Mosha.** Eshte nje faktor, qe ndikon ne kohen e perfundimit dhe ne cilesine e pergjigjies inflamatore e riparuese te indeve. Eshte i padiskutueshem konkluzioni se plaget ne persona te moshuar sherohen me ngadale, se sa ne mosha te reja.

**Nutricioni.** Ndikon ne sherimin e plageve. Perdorimi i djetave te pasura me proteina, rrit sintezen e kolagenit dhe e kunderta, djetat e varfera me proteina shprehen me pakesim te sintezes te kolagenit dhe zgjatjen e kohes se sherimit te plageve. Disa aminoacide si metionina dhe cistina, favorizojne proceset e sherimit te plageve. Rol te posaçem ne sherim, ka vitamina C, qe rrit sintezen e kolagenit te tipit te I, ndersa mungesa e saj çon ne deficit te ketij kolageni çka vonon sherimin e plageve. Vitamina C favorizon hidroksilimin e prolines ne pozicionin alfa dhe ndikon ne prodhimin e kolagenit me permbajtje te larte hidroksiprolin. Ne rastet me deficite te hidroksiprolines, prodhohet kolageni defektuoz dhe ne sasi te pakët.

Ne sintezen e kolagenit nderhyjne dhe enzima te tjera si metalenzimat, DNA - polimeraza dhe RNA-polimeraza, prania e te cilave varet nga jonet e zinkut. Kur ky element mungon ne inde, ose eshte ne vlera te uleta ne gjak, kjo gjendje do te shprehet me vonesa ne sherimin e plageve.



**Çrregullimet hematologjike.** Ne pacienta që vuajnë nga anemite e renda, sherimi i plagëve zhvillohet me ritme të ngadalta, madje i zgjatur në kohë dhe me mangësi në rikthimin e rezistencës të indit. Në granulocitopeni, në defektet e procesit të kemotaksit ose të fagocitozës, rritet mundësia e infektimit bakterial të plagëve e kështu ngadalesohet dukeshëm riparimi dhe sherimi.

Prania e koagulit në brendësi të plagës, përben një substrat të rrezikshëm, pasi favorizon proliferimin bakterial dhe ngadalson ritmet e sherimit të indit. Ky fakt e orienton mjekun, që gjatë mjekimit të plagëve, të bëjë kujdes dhe t'i heqë koagulat e pranishme në brendësi të gjitha llojeve të plagëve.

**Çrregullimet endokrine.** Ndikojnë në mënyrë të ndryshme në riparimin e sherimin të plagëve. Te sëmurët me diabet sheqeror, kanë lëndshmëri të lartë nga infeksionet bakteriale, pasi ulët aktivitetin kemotaktik dhe kufizohet aftësia fagocituese e leukociteve neutrofile. Infeksionet bakteriale në diabetikët sherohen më vonë. Njihet efekti antinflamator i hormoneve kortikosteroide, që kryhet nëpërmjet prodhimit të një proteine specifike të emërtuar *lipokortina*, me veprim aktiv në frenimin e fosfolipazës A<sub>2</sub>, që është enzima zërthyesë e acidit arakidonik e kështu reduktojnë sintezën e metaboliteve aktive të këtij acidi.

Roli i kortizonikeve në sherimin e plagëve dhe në sherimin e inflamacionit është kontradiktor. Edhe pse këto hormone veprojnë mbi fibroblastet "in vitro", kur u injektohen kafsheve dy ditë pas dëmtimeve indore, ato ngadalsojnë ritmet e sherimit, çka dëshmon për veprim të hershëm të këtyre hormoneve në përgjigjen e indit, paqka se nuk ndikon në fazat e riparimit të hershëm. Ky fakt orienton që te sëmurët e trajtuar me kortizonike para, gjatë dhe pas nderhyrjes kirurgjikale, duhet të mbahen në kontroll të vazhdueshëm.

### 5. 7. 2. Influenca lokale.

Plaga operatorë dhe dëmtimet inflamatorë janë lëzime lokale e për rrjedhojë sherimi i tyre ndikohet dhe nga faktorët lokalë, ndër të cilët mund të rendisim:

**Prurja hematike.** Ndikon si në inflamacion ashtu dhe në riparimin e indit. Dëmtimet e vazave arteriale, të shprehura me pakesim të vadtjes me gjak të indit, ose dëmtimet e venave, që vonojnë drenimin e fluksit venoz, ndikojnë në mënyrë të dukeshme në ngadalsimin e ritmeve të sherimit të plagëve.

**Infeksionet** e plagës operatorë, bëjnë pengesë serioze për ngadalsimin dhe për deformimin e proceseve të riparimit e të sherimit, si ndodh p.sh. në infeksionet e zhvilluara në teren të frakturave kockore.

**Prania e trupave të huaj.** Janë me natyrë të ndryshme, që për rrethana, apo pakujdesi teknike mbeten brenda plagës, si ndodh p.sh. me penjtë e qepjes kirurgjikale (mendafshi, fjetet sintetike etj.), ose trupat e huaj kompakte si grimca guri, copra metalike, druri etj. Prania e trupave të huaj nderlikohet me pasoja të ndryshme, që influencojnë në ngadalsimin e ritmeve të sherimit të plagëve. Përdorimi i gjilperës kirurgjikale dhe vetë penjtë e qepjes të incizioneve, janë faktore që ndikojnë në zhvillimin e infeksioneve bakteriale dhe për rrjedhojë në ngadalsimin e vonesës së sherimit të plagëve. Ky argument sugjeron, që suturet e buzeve të plagës duhet të bëhen të rralla, si dhe të jenë efektive në respektimin e kushteve të sterilitetit të plagës. Kur në buzë të plagës mbeten copa penjsh, atëherë kirurgu së pari duhet t'i heqë e ta pastrojë plagën dhe më pas të aplikojë mjekimin e nevojshëm me medikamente për të favorizuar riparimin dhe sherimin.

**Tipi i indit.** Sherimi i përkryer i dëmtimeve indore, verifikohet në organe të përbera nga qeliza labile e stabile, ndërsa dëmtimet në inde me qeliza të përherëshme përfundojnë me cikatrice, ose me një rindërtim defektuoz të elementeve të specializuara. Siç kemi theksuar më parë, ekzistojnë disa procese inflamatorë, që



zhvillohen në brendësi të hapsirave natyrale, ku krijojnë një sasi të madhe eksudati purulent, ose seroz, ose serohemoragjik etj, ku mbushin një pjesë të konsiderueshme të hapsirës. Në keto raste mungon nekroza e qelizave fikse të parenkimes, prandaj proceset e riparimit të indit ndjekin një rrugë tjetër, ku pas tretjes e lëngëzimit të eksudatit nga leukocitet dhe nga veprimi i enzimave proteolitike, zhvillohet përthithja e materialit të tretur e ky proces emërtohet *rezolucion*.

Mekanizmi i ngjashëm me rezolucionin e eksudatit inflamator dhe me shërimin e indit, ndeshet në bronkopneumonite, ku hapsirat alveolare mbushen me eksudat inflamator, i cili pasi shkrihet nën efektin e leukociteve neutrofile, gradualisht eliminohet me kolle, ose përthithet nga vazat e septeve alveolare, ndërsa kur septet interalveolare janë të padëmtuara, favorizojnë një restitutio ad integritum të parenkimes pulmonare. Në rastet me nekroze të indit, riparimi si në kavitetet natyrale, ashtu dhe në parenkimin pulmonar, çon në formim cikatricesh fibroze dhe procesi që rrjedh emërtohet *organizim*.

Ndikimi i faktoreve të ndryshëm dhe reagimi i organizmit për të rigjeneruar, riparuar dhe shëruar indin e lënduar, orientojnë për rendesinë klinike të këtyre proceseve. Nderhyrja për të korrigjuar gjendjen nutritive të pacientit, pastrimi i plagës nga trupat e huaj e nga koagulat, përdorimi racional i sutureve, kujdesi për të shmangur rrethanat dhe faktorët, që vonojnë përgjigjen inflamatorë e sidomos shërimin, përfaqësojnë përgjegjësi shkencore dhe etiko-deontologjike të mjekut kurues në misionin e shëruesit.

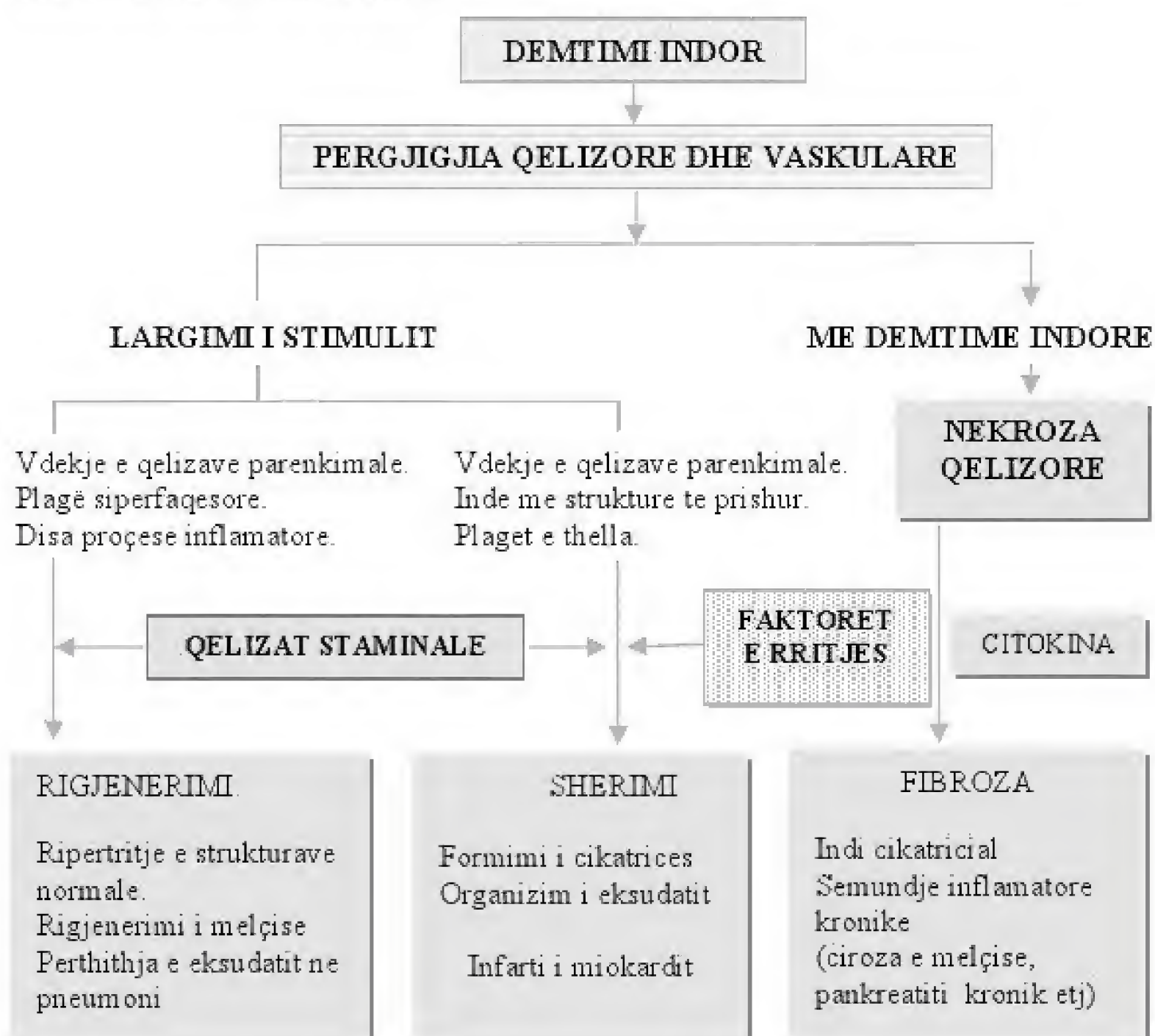


Fig. 5. 8. Përgjigjia riparuese pas dëmtimeve inflamatorë.







## 6. SEMUNDJET IMUNITARE.

*“Mbrotja më e mirë e organizmit është të njohi vetveten”.*

Studimi i inflamacionit tregoj se agjentat dëmtues e lekundin ekuilibrin biologjik të organizmit, duke provokuar dëmtime organore, madje nxisin një varg reaksionesh komplekse mbrojtëse indore e humorale, të shoqeruara me proceset e regjenerimit dhe të riparimit të territoreve të lënduara. Gjate evolucionit të tij, organizmi i njeriut ka përpunuar dhe perfeksionuar një tjetër sistem të posaçëm mbrojtjeje, *sistemin imunitar* (latin: *Imunitas* – rezistenca ndaj semundjeve), që funksionon për të mbrojtur organizmin, për të eliminuar agjentat e huaja, ose ato që janë prodhim anormal i indeve, por që organizmi nuk i njeh si përbërës të vet.

Në reaksionet mbrojtëse, nga ky sistemi tepër i sofistikuar, bëjnë pjesë disa mekanizma speciale, që shërbejnë për eliminimin e shkaktarit dhe për të mbrojt individualitetin biologjik të speciet. Me aktivitetin intensiv vetëmbrojtës, organizmi i njeriut realizon të quajturën *pergjigjie imunitare*, e cila përfshinë fenomene komplekse, që rrjedhin nga ndërveprimi specifik i qelizave të sistemit imunitar, me lëndet e huaja ekzogjene ose endogjene. Sistemi imunitar përbëhet nga dy kategori kryesore, njëra e *bashkelindur* dhe tjetra e *fituar*; të dyja të paisura me *pergjigjie qelizore* dhe humorale.

Sistemi i rezistencës imune të bashkelindur (imuniteti natyral), përfaqëson mekanizmat mbrojtëse para infeksionit, që ka evoluar për të njohur në mënyrë specifike mikroorganizmat dhe si vija e parë e mbrojtjes, synon të çrrenjosë infeksionin. Imuniteti i fituar (imuniteti përshkates ose specifik), konsiston në mekanizmat e nxitura nga antigenet (mikrobet dhe lëndë jomikrobike). Ky imunitet zhvillohet me vonesë, pas ekspozimit me mikroorganizmat dhe është ende i aftë të kundërshtojë infeksionet. Për si kuptohet, termi “pergjigjia imunitare” i referohet imunitetit të fituar.

Komponentet kryesor të imunitetit të bashkelindur janë: barrierat epiteliale, që bllokojnë hyrjen e lëndëve të huaja për organizmin (mikrobet); qelizat fagocitare (leukocitet neutrofile, makrofaget, që i njohin mikrobet në sajë të receptorëve të membranës); qelizat Natural Killer, si dhe shumë proteina plazmatike, përfshi dhe faktorët e komplementit serik. Imuniteti i fituar realizohet nëpërmjet antitropave, të cilët aktivizojnë dhe faktorët e komplementit me rrugën klasike.

Hyrja në organizëm e antigenit, nxit dy forma *pergjigjie imunitare*: *humorale*, që konsiston në prodhimin e antitropave dhe *pergjigjien imunitare të ndermjetësuar nga qelizat* (qeliza-mediate), që bazohet në prodhimin e limfociteve të sensibilizuara, që janë të aftë të njohin antigenin me anë të receptorëve specifike sipërfaqësor. Në tipin e parë, antitropat mund të lidhin antigenin duke e neutralizuar, ose e veshin sipërfaqen antigenike për të lehtësuar tretjen e tij nga komplementi serik, ose lejojnë fagocitozën nga ana e makrofageve. Në tipin e dytë, qelizat e sensibilizuara janë përgjegjëse për fenomenin e flakjes së transplantit dhe të rezistencës kundër mikroorganizmave intraqelizore (viruse, bakterie, mykna). Qeliza baze, për të dy tipat e reaksioneve, është limfociti B bursadipendente, një pararendës i plazmocitit, i specializuar në prodhimin e antitropave. Për tipin e dytë, qeliza përgjegjëse është limfociti T timo-dipendent, i cili ndermjetëson imunitetin qelizor. Si shihet, strukturat fundamentale të *pergjigjies imunitare* janë indet limfatike, pra timusi, limfonodet, shpenetka, palca e kockave dhe limfocitet qarkulluese në gjakun periferik.

Sistemi imunitar, duke e njohur natyrën e huaj të agjentëve të pranishëm në organizëm, reagon nëpërmjet stimulimit të indit limfatik, ku shprehet me proli-



ferimin e limfociteve te sensibilizuar, me sintezen e antittrupave dhe ne kete menyre, investohet per te ruajtur homeostazen e organizmit.

Pasi njeh perkatesine e huaj te agjentit, sistemi imunitar kundërshton pranine e tij, duke mobilizuar nje varg reaksionesh, qe çojne ne shkatërrimin e ngadalshem dhe efektiv te agresoreve antigenike dhe kesisoj ndez e zhvillon *gjendjen e imunitetit*. Mund te ndodhi qe, pergjigjia imunitare te jete e vrulleshme dhe brutale, me demtime ne indet ku depozitohen antigenet dhe komplekset immune e ne keto raste flitet per reaksione te *hipersensibilitetit*.

Sistemi imunitar vepron direkt kunder antigenit, i cili shpesh eshte ekzogen, por nganjehere pergjigjia drejtohet dhe kunder perberesve te modifikuar te vete organizmit, kunder autoantigeneve, çka shprehet me reaksion imunitar te ekzagjeruara. Autoantigeni i prodhuara nga indet e transformuara te individit, sillet si substance e huaj dhe nxit prodhimin e autoantittrupave, qe ndezin konfliktin autoantigen-autoantitrup, duke prodhuar nje kompleks *reaksionesh autoimmune*.

Kur reaksionet e mbrojtjes imunitare pesojne shembje selektive te ekuilibrit biologjik, atehere organizmi behet "tolerant" ndaj antigeneve, pra behet i paafte te zhvilloje pergjigjie imunitare dhe ne keto raste flitet per *karence imunitare* te organizmit human (humbja e aftesise per pergjigjie imunitare), qe eshte nje gjendje teper e rende, e cila ndeshet ne grupin e te semureve me sindromet e imuno-deficiences te lindur ose te fituar.

## 6.1. PROTAGONISTËT QELIZORË TË IMUNITETIT.

Qeliza themelore ne zhvillimin e pergjigjies imunitare dhe te vargut te reaksioneve, qe rrjedhin ne vazhdimesi jane limfocitet. Megjithate, ne kete terren, nuk rrine menjane dhe makrofaget, te cilet si pjesemarres te aparatit imunitar, luajne rol ne nxitjen e shumices te pergjigjieve imunitare, ne veçanti marrin pjese ne zhvillimin e fazes efektive ne pergjigjien e ndërmjetësuar nga qelizat.

### 6.1.1. Limfocitet.

Ekzistojne disa klasa limfocitesh te implikuara ne pergjigjien imunitare:

- *limfociti B* (bursa-dipendente), pararendesi i plazmociteve, qe sintetizon e sekreton antitrupat;

- *limfociti T* (timo-dipendent), pjesmarres i imunitetit qeliza-mediate.

Te dyja keto qeliza jane te pranishme ne indet limfatike e ne gjakun periferik ku 60 - 70 % perfaqesohen nga limfocite T dhe 10 - 20 % jane limfocite B. Pjesa tjeter, qe perben 10 - 20 %, jane limfocite te quajtur Natural Killer Cells (limfocite NK vrasesi natyral), te cilet perfaqesojne nje klase qelizash efektore, qe jane ne gjendje te vrasin qelizat neoplazike, qelizat e infektuara nga viruset dhe disa qeliza normale, pa qene e nevojshme te sensibilizohen paraprakisht.

**Limfocitet T.** Jane mediatorët e imunitetit qelizor dhe kryesoret ne zhvillimin e imunitetit humoral kundërt pjeses me te madhe te antigeneve natyrale. Limfocite T mature lokalizohen ne indet limfatike periferike, ne territoret parakortikale dhe ne spaciunet ndërmjet follikulit dhe pjeses se thelle te kortikales te limfonodit dhe te shpenetkes, ku vendosen ne kellefin periarteriolar. Qelizat T native ndodhen te ndara ne keto teritore anatomike, dhe shprehin receptore specifik per citokinat kemotaktike (kemokinat), qe prodhohen vetem ne keto zona te organeve limfoide.

Limfocitet T kane gjysem jete te gjate dhe formojne nje popullate qelizore te konsiderushme ne gjakun qarkullues. Çdo qelize T eshte e programuar ne nivel genik te rinjohi nje antigen specifik, me ane te receptoreve specifikë qelizorë T



(TCR), që janë specifike dhe për vetë antigenin. Në rreth 95 % të limfociteve T, receptori TCR është heterodimer me ura dysulfurore, të formuara nga dy vargje polipeptidike  $\alpha$  dhe  $\beta$ , që kanë një rajon variabel, ku lidhin antigenin dhe një rajon konstant. Receptori  $\alpha\beta$  i TCR i njeh antigenet peptidik të pranishëm në molekulat e kompleksit madhor të histopajtuashmerisë (MHC) dhe në sipërfaqen e qelizave prezantuese të antigenit. Receptori TCR  $\alpha\beta$  është i lidhur në mënyrë jo kovalente me një agregat prej pesë vargje polipeptidike, tre prej të cilëve formojnë kompleksin molekular CD3, ndërsa dy janë dimere të vargut  $\zeta$ . Proteinat CD3 dhe  $\zeta$ , janë të pandryshueshme.

Në një përqindje të vogël qelizash T të gjakut periferik (5 %), gjendet një tip tjetër receptori TCR, i cili përbehet nga vargjet  $\gamma$  e  $\delta$ , që njohin peptidet, lipidet dhe molekulat e vogla, por pa ndërmjetësimin e sistemit MHC. Ky tip receptori  $\gamma/\delta$ , tenton të lidhet me faqen epiteliiale të qelizave të mukozave respiratore dhe gastrintestinale, çka sugjeron se janë rojet, që mbrojnë këto epitelet kundër mikrobeve. Kompleksi CD3 dhe proteina  $\zeta$ , në fakt nuk lidhin antigenin, por shërbejnë për transmetimin e sinjaleve në brendësi të qelizave T, por pasi e kanë kapur antigenin.

Diversiteti i TCR është krijuar nga ujdia somatike e geneve që kodifikojnë vargjet  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  të receptoreve të limfocitit T. Çdo qelizë somatike i përmban të gjitha genet e TCR, por gjatë ontogenezës, vetëm qelizat T i ruajnë këto gene. Fakti që çdo limfocit T përmban një arranzhim unik të DNA, ka bërë të mundurshme të njihet proliferimi i limfociteve T poliklonale (jo neoplazike), nga proliferimi monoklonal neoplazik. Limfocitet T periferikë, shprehin dhe molekula jo polimorf, apo molekula funksion-shoqëruese, të quajtura molekula shtesë si CD4, CD8, CD2, integritat e CD28.

Molekulat CD4 e CD8 shprehen në dy nënklasa ekskluzivisht të ndryshme të qelizave T  $\alpha\beta$ . Molekula CD4 është e shprehur në rreth 60 % të limfociteve T mature, ndërsa CD8 në 30 % të pjesës tjetër të limfociteve T. Këto dy glikoproteina të membranës të qelizave T, shërbejnë si bashkëreceptore për aktivizimin e qelizave. Në një subjekt të shëndoshe, raporti CD4/CD8 është 2:1. Është verifikuar se në infeksionet e majmunit me virusin SIV (i ngjashëm me virusin HIV), brenda disa ditësh, ky virus infekton 60 % të qelizave të sistemit imunitar CD4<sup>+</sup> dhe vret rreth gjysmën e tyre. Qelizat CD4<sup>+</sup> janë përgjegjëse për memorien e sistemit imunitar për agjentet patogjene dhe në praninë të një agjenti të njohur çojnë në shpërthimin e përgjigjes imunitare. Qelizat CD4<sup>+</sup> të goditura, konsiderohen ushtaret e sistemit imunitar, që vriten nga virusi i SIDA-es. Gjatë prezantimit të antigenit, molekula CD4 e qelizës T, lidhet me pjesën jopolimorfe të molekulave të klases II – MHC (kompleksi i histopajtuashmerisë), të shprehura në qelizat prezantuese të antigenit, ndërsa CD8 lidhet me molekulat MHC të klases I. Molekulat CD4 dhe CD8 shërbejnë për dërgimin e sinjaleve, që aktivizojnë qelizat T, të cilat rinjohin antigenin.

Është verifikuar se qelizat T kanë nevojë për dy sinjale për t'u aktivizuar, i pari vjen kur TCR impenjohet pas lidhjes me antigenin MHC dhe me bashkëreceptoret CD4 e CD8 të lidhur me molekulën MHC. Sinjali i dytë rrjedh nga ndërveprimi i molekulave CD28 të qelizave T me molekulat bashkënxitëse B7-1 (CD80) dhe B7-2 (CD86), të cilat dalin në sipërfaqen e qelizave, që e shprehin antigenin. Kur qelizat T nxiten nga antigenet dhe nga bashkëstimuluesit, atëherë sekretojnë citokinat. Nën efektin e interleukinës-2, qelizat T proliferojnë, duke prodhuar një numër të madh limfocitesh antigen-specifikë. Disa nga këto qeliza diferencohen në qeliza vepruese, të drejtuara për ta eliminuar antigenin, i cili pikerisht i ka dhënë nisjen përgjigjes imunitare. Qelizat CD4<sup>+</sup> të aktivizuara në



kete terren, diferencohen ne qeliza te memories, te cilat jetojne per kohe te gjate dhe ruhen ne organizem, per t'u pergjigjur kur e takon perseri te njejtin antigen.

Qelizat CD4<sup>+</sup> dhe CD8<sup>+</sup> ushtrojne funksione te ndryshme, por nga nje here kryejne dhe funksione te nderthurura. Qelizat CD4<sup>+</sup> quhhen qeliza T "helper", pasi citokinat e çliuara prej tyre, influencojne te gjitha qelizat e tjera te sistemit imunitar, perfshi qelizat B, qelizat Natural Killer (NK) dhe makrofaget. Roli i qelizave CD4<sup>+</sup> vertetohet ne menyre tragjike, kur shkatërrohen nga virusi i imunodeficiences humane (HIV). Ekzistojne dy nenpopullata limfocitesh CD4<sup>+</sup>:

1. qelizat CD4<sup>+</sup> TH1, çlirojne IL-2 dhe interferonin- $\gamma$ , qe kontribojne ne imunitetin qeliza-mediat;
2. qelizat CD4<sup>+</sup> TH2, nxisin sintezen e antitropave IgE, te ndermjetesuara nga IL-4 e IL-5 dhe aktivizojne eozinofilet nepermjet IL-5.

Qelizat TCD8<sup>+</sup> veprojne si qeliza citotoksike, duke shkatërruar qeliza te tjera, por çlirojne dhe citokinat.

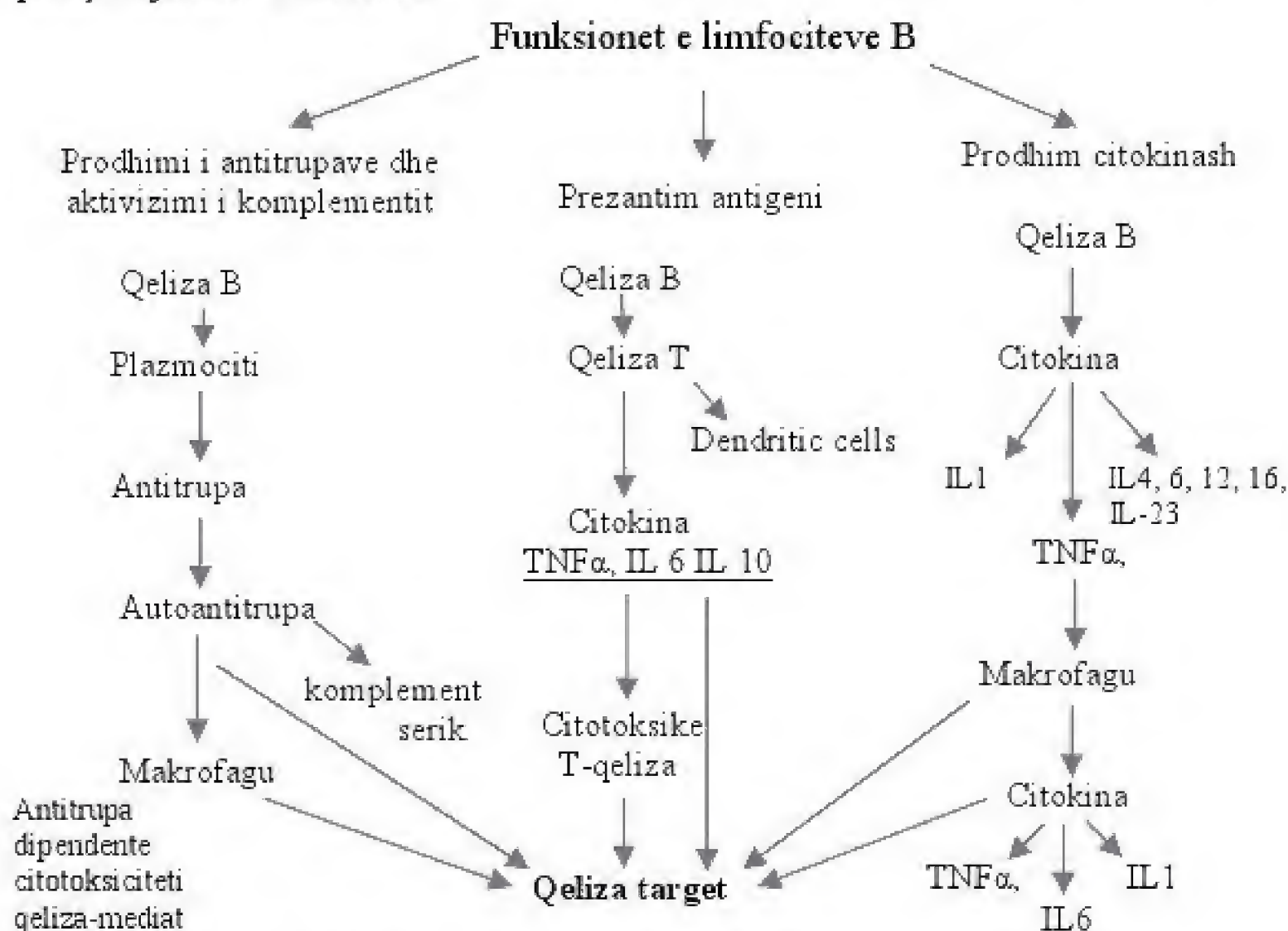


Fig. 6.1. Paraqitja skematike e funksioneve te qelizave B

**Linfocitet B.** E marrin origjinen nga prekursorët e papjekur te palces se kockave. Qelizat B mature perbejne 10 - 20 % te popullates limfocitare dhe jane te pranishme ne limfonodul, ku formojne folikulin limfocitar dhe mbushin kortikalen siperfaqesore te limfonodit; ne shpenetke formojne qendren gjermnative te folikujve; si dhe gjenden ne tonsillat dhe ne traktin gastrointestinal.

Qelizat B mature, kane ne siperfaqe nje imunoglobuline te identifikueshme me fluoereshence dhe ne citometrine me fluks, kur keto qeliza markohen me izotiocianatin e fluoerescines, procedure qe perdoret per te identifikuar e kuantifikuar pranine e tyre ne inde. Ne vazhdim te stimulit antigenik, limfociti B transformohet ne qelize te madhe bazofile (immunoblast) dhe me pas diferencohet ne plazmocit, qe prodhon imunoglobulinat, pra mediatoret e imunitetit humoral.

Antitrupat jane imunoglobulina, qe ndahen ne 5 klasa: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD, ku tre te parat perfaqesojne 95 % te imunoglobulinave qarkulluese. IgE eshte ne trajte gjurme ne disa tipe reaksionesh imunitare, ndersa IgD lidhet krye-



sisht në sipërfaqen e qelizave B. Ig M monomere është e pranishme në sipërfaqen e limfociteve B, ku përfaqëson receptorin antigenik të këtyre qelizave.

Limfociti B ka receptore antigenik, seilici prej tyre i paisur me antigenicitet specifik, që rrjedh nga rregullimi somatik i geneve të imunoglobulinave. Në sipërfaqe të limfocitit B shprehen edhe molekulat e tjera jo polimorfe Ig $\alpha$  dhe Ig $\beta$ . Ashtu si me proteinen CD3 apo me TCR edhe Ig $\alpha$  e Ig $\beta$  nuk e lidhin antigenin, por tejçojnë sinjalet nga receptoret e antigenit. Nder proteinat e tjera polimorfe përmendim receptorin për komplementin serik, receptorin Fc e CD40. Receptori-2 për komplementin (ose CD21), është receptor dhe për virusin Ebstein Barr, çka shpjegon faktin, pse qelizat B infektohen lehtësisht nga ky virus.

Limfocitet B aktivizohen nga antigenet proteinike dhe joproteinike. Rezultati final i aktivizimit është diferencimi në qeliza sekretuese të antitropave, pra në plazmocite, që strehohen në organet limfoide dhe në mukozat. Disa plazmocite mund të migrojnë në palcën e kockave e të jetojnë në këto mjedis për shumë vite. Antitropat e prodhuara nga plazmocitet shpërndahen në sekrecionet e mukozës dhe në gjak, madje janë në gjendje të gjejnë, të neutralizojnë e të eliminonjë antigenet. Përgjigjia e qelizave B ndaj antigenit, kërkon pjesëmarrjen e qelizave T CD4+. Qeliza T helper e aktivizon qelizën B, duke impenjuar molekulën CD40 (është komponent i familjes të receptoreve të TNF), e cila çon në çlirimin e citokinave. Qelizat T helper të aktivizuara shprehin ligandin e CD40, që lidh në mënyrë specifike CD40, që është shprehur në qelizën B. Ky bashkëveprim është i domosdoshëm për maturimin e qelizave B dhe për sekretimin e antitropave IgG, IgA dhe IgE..

### 6. 1. 2. Makrofagu.

Makrofaget janë të pranishëm në gjakun qarkullues si monocite dhe gjëresisht të shpërndarë në inde, ku formojnë sistemin fagocitar mononuklear (SFM). Keto qeliza janë të implikuara aktivisht në proceset e përgjigjies imunitare. Makrofagu ka aftësinë t'a kapë antigenin e t'i a prezantojë qelizave T imunokompetente. Prania e antigenit HLA-klasa II në sipërfaqen e makrofagut, është me rëndësi për funksionin e qelizave prezantuese të antigenit. Nga çasti kur qeliza T (dhe qeliza B) nuk janë në gjendje të stimulohen nga antigeni i lirë, prezantimi i antigenit nga makrofaget ose nga qelizat e Langerhans, bëhet i domosdoshëm në nxitjen e imunitetit në ndermjetësi qelizore. Si shihet, antigeni i arrestuar nga makrofagu, tani është në gjendje t'i prezantohet qelizave TCD4+. Makrofaget veprojnë në imunitet duke prodhuar faktore të shumtë të tretshëm, përfshi IL-1, që nxit diferencimin e limfociteve T dhe B. Këta citokina të fuqishme influencojnë dhe mbi fibroblastet, mbi qelizat muskulare të lëmuara dhe mbi qelizat endoteliale.

Makrofaget veprojnë në disa forma imuniteti qeliza-mediate, si në reaksionet e hipersensibilitetit të vonshëm. Makrofaget aktivizohen nga citokinat e sistemos nga INF- $\gamma$  i prodhuar nga nënklasa TH1 e qelizave CD4+. Ky aktivizim rrit cilësitë baktericide të makrofagut dhe aftësinë të vrasi qelizat neoplazike, duke luajtur rol imunovrojtues.

Makrofaget kanë rol dhe në fazën efektore të imunitetit humoral. Me receptoret e membranës (Fc për IgG e për C3), makrofaget marrin pjesë në fagocitozën e materialeve të trëpëzuar, si të bakterieve të opsonizuara (IgG ose C3b) dhe të lendeve të patreteshme.

### 6. 1. 3. Limfocitet natyral-vrases (Natural Killer - NK).

Rreth 10 – 15 % e limfociteve të gjakut periferik janë qeliza Natural-Killer, të cilat nuk përmbajnë TCR dhe as imunoglobulina sipërfaqësore. Morfologjikisht,



jane me te medha se limfocitet e vegjel dhe permbajne granula te shunta ngjyre blu, per çka emertohen limfocite te medhenj me granula. Limfocitet NK i vrasin qelizat tumorale, qelizat e infektuara nga viruset e myknat dhe disa qeliza normale. Ne ndryshim nga limfocitet T e B, e realizojne kete aktivitet pa sensibilizim paraprak.

Limfocitet NK i perkasin sistemit imunitar natyral, pra jane te bashkelindura dhe perbejne linjen e pare te mbrojtjes ndaj neoplazive dhe infeksioneve virale. Edhe pse kane te perbashket disa markator me limfocitet T (p.sh CD2), qeliza NK nuk jane ne gjendje te rregullojne genet per TCR dhe jane CD3 negative, por kane dy marker CD16 e CD56, qe vlejne per identifikimin e tyre laboratorik. Molekula CD16 ka nje sinjifikat funksional, sepse perfaqeson receptorin Fc per IgG dhe per rrjedhoje i jep qelizes NK aftesite te tresi qelizat e shenjuara dhe ato te mbuluara me IgG, fenomen i njohur si toksiciteti qeliza-mediat antitrupe-dependent (ADCC).

Qelizat NK shprehin disa tipe receptoresh membranor. Nje tip perdoret per aktivizimin e qelizave NK per te vrare qelizat e shenjuara, nepermjet rinjohjes te molekulave, qe ende nuk jane mire te perkufizuara mbi qelizat e shenjuara. Tipi tjetër i receptoreve frenon tretjen qelizore, nepermjet rinjohjes te molekulave self te klases I te MHC, te cilet ne aspektin biokimik, jane te ndryshme nga receptoret e limfocitet T. Ne rast se nje infeksion viral e ndryshon, ose e redukton shprehjen normale te molekulave te klases I, atehere nderpriten sinjalet frenuese per qelizen NK, per pasoje aktivizohet proçe-si i tretjes te qelizave te shenjuar.

Qelizat NK çlirojnë citokina e jane burimi kryesor i  $IFN\gamma$ , i TNF dhe i faktorit qe nxit kolonite granulocito-makrofagike (GM-CSF). Interferoni i aktivizon makrofaget per te shkaterruar mikrobet, qe i kane gellitur dhe ne kete menyre qeliza NK kontribuon ne mbrojtjen e pare kunder infeksionit bakterial intraqelizor. Gjithashtu,  $IFN\gamma$  favorizon diferencimin e qelizave T te papjekura CD4+ ne qeliza TH1. Aktivizimi i hershem i qelizave NK ne pergjigjen imunitare, mund te favorizojë hipersensibilitetin e vonshem dhe sekretimin e antitrupeve opsonizuese, duke nxitur kesisoj prodhimin e qelizave TH1. Aktiviteti i qelizave NK rregullohet nga shume citokina si IL-2, IL-5, te cilat nxisin proliferimin e qelizave Natyral Killer.

#### 6. 1. 4. Qelizat dendritike.

Jane nje popullate e veçante qelizash te implikuara ne imunitet, qe karakterizohen nga prania e proçeseve citoplazmike dendritike dhe te pranime ne siperfaqe te molekulave MHC - II (te kompleksit madhor te histopajtuhsmerise te klases II), si dhe bashkenxitesit B7-1 e B7-2, çka i ben te afta te prezantojne antigenet dhe te aktivizojne qelizat TCD4+. Dallohen dy tipe qelizash me morfologji dendritike funksionalisht te ndryshme, pavaresisht se permbajne zgjatime citoplazmike dendritike te njejta, qe i kane dhënë emërin.

- *Qeliza dendritike*, e cila ka aftesi te njohi antigenin dhe te japi sinjalin per fillimin e pergjigjes imunitare kunder antigeneve proteike. Funkcioni i njohjes dhe i kapjes se antigenit nga kjo qelize, favorizohet nga vendosja e saj strategjike nen epitelet (epiteli eshte porta e hyrjes te antigeneve ekzogjene) dhe ne intersticin e çdo indi, ku mund te prodhohen antigenet.

- *Qeliza dendritike e papjekura*, e vendosur ne brendesi te epidermes, e cila emertohet dhe qelizat e Langerhans.

Qelizat dendritike nderhyjne aktivisht ne imunitet, ku luajne rolin e qelizave roje, pra jane te parat, qe njohin dhe lajmerojne pranine e antigenit, duke i a transmetuar kete lajm qelizave imunokompetente. Qelizat dendritike shprehin recep-



tore të shumta, që shërbejnë për të kapur dhe për t'i u përgjigjur mikrobeve dhe antigenëve të tjere proteinike, përfshi këtu receptoret TLR dhe manozen. Në përgjigjen ndaj mikrobeve, qelizat dendritike shprehin të njëjtin receptor, si për kemokinat e qelizave T. Nga kjo veçori ato rekrutohen nga organet limfoide, dhe shkojnë t'i prezantojnë antigenin qelizave T riqarkulluese. Ndonese ngjajne me makrofaget, në njohjen dhe prezantimin e antigenit, ndryshojnë nga ato, se kanë aktivitet të dobët fagocitar (qeliza Langerhans), ose nuk fagocitojnë (qeliza dendritike), pra nuk marrin pjesë në aktivitetin antibakterial dhe as në pastrimin e mbeturinave indore, as në largimin e eksudatit dhe të detritëve qelizorë.

- *Qeliza dendritike folikulare*. Është një tip tjetër qelize me morfologji dendritike, e cila gjendet në qendrën germinative të folikujve limfatike të limfonodeve dhe të shpenetkës. Këto qeliza përmbajnë receptorin Fc për IgG dhe receptorin për C3b, që i bëjnë të njohin antigenet e lidhura me antitruptat dhe me komplementin serik, duke i prezantuar me pas këto antigen qelizave B e njëkohësisht i zgjedhin qelizat B me afinitet më të lartë për antigenin dhe kështu përmiresojnë përgjigjen imunitare humorale. Në këtë mënyrë, qelizat dendritike ndërhyjnë në patogenezën e SIDA, ku HIV përdor të njëjtin sistem, për të qendruar brenda në limfocitet e limfonodit.

#### 6. 1. 5. Lajmësit molekular të imunitetit.

Nxitja dhe rregullimi i përgjigjes imunitare realizohen nga ndërveprimi midis qelizave të sistemit imunitar (limfociti, monociti, qelizat inflamatore, qeliza endoteliale), të cilat mediatohen nga molekulat e tretshme, me veprim të shkurter, që janë lajmësit molekular të imunitetit. Në bazë të origjinës si prodhime limfocitare, këto mediatore emërtohen limfokina (IL-2, sekretohet nga limfociti T), ndërsa grupi i prodhuar nga monocitet emërtohen monokina (TNF $\alpha$ ). Mediatorët, prodhohen dhe nga qeliza të tjera jo limfoide, për çka janë grupuar me emërtimin komun *citokina*. Në 20 vitet e fundit janë identifikuar genët, që kodifikojnë prodhimin e mbi 17 citokinave, madje janë marrë dhe prodhimet e tyre të purifikuara. Citokinat janë kategorizuar në pesë grupe:

- *Citokinat që rregullojnë imunitetin natyral*. Bëjnë pjesë IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 dhe interferoni i tipit I - IFN $\gamma$ . Disa nga këto citokine si IFN $\gamma$ -1, e mbrojnë qelizën nga infeksionet virale, ndërsa të tjerat IL-1, TNF- $\alpha$  dhe IL-6 nësin përgjigjen inflamatorë jo specifike.
- *Citokinat që rregullojnë rritjen, aktivizimin dhe diferencimin e limfociteve*. Në këtë kategori bëjnë pjesë IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15 dhe TGF- $\beta$ . Disa citokina si IL-2 e IL-4 nësin rritjen dhe diferencimin qelizor, të tjerat si IL-10 dhe TGF- $\beta$  frenojnë përgjigjen imunitare. Citokina IL-4 nxit diferencimin në sensin TH2 dhe vepron mbi qelizat B, kurse IL-1 nxit diferencimin e TH1, ndërsa IL-15 nxit rritjen dhe aktivitetin e qelizave NK.
- *Citokinat që aktivizojnë qelizat inflamatore*. Përfshihen IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , limfotoksina (TNF- $\beta$ ), faktori i frenimit të migracionit qelizor etj. Shumë nga citokinat sintetizohen nga limfocitet T dhe shërbejnë për të aktivizuar funksionet e qelizave efektore jo specifike.
- *Citokinat që veprojnë në rregullimin e lëvizjes të leukociteve* (kemiotaksi, kemiokinezia), emërtohen kemokina, ku kryesoret janë IL-8, eotaksina, proteina makrofage inflamatorë etj.
- *Citokinat që nësin hematopoezën*. Shumë prej këtyre mediatoreve quhen dhe nësites të formimit të kolonive qelizore (CSF), pasi u izoluan si faktore nësites të rritjes të qelizave hematopoetike të palces së kockave. Në këtë fa-



milje citokinash bejne pjese Faktori Granulocito-Makrofag, Faktori nxites i Granulociteve CSF; faktori nxites i rritjes te qelizave embrionale, si dhe IL-3 dhe IL-7 qe veprojne ne rritjen e qelizave pararendese te limfociteve.

Nder cilesite funksionale te citokinave mund te rendisim disa me tipiket:

- a- veprojne mbi te njejtat qeliza qe i prodhojne (efekti autokrin), si IL-2 e prodhuar nga limfocitet T te aktivizuara, nxit rritjen e vete qelizave T;
- b- veprojne mbi qelizat fqinje (efekti parakrin), si IL-1 e prodhuar nga qelizat qe kane takuar antigenin, vepron dhe mbi qelizat T te pergjigjies imunitare;
- c- veprojne mbi qelizat ne nivel sistemik (efekt endokrin), shembulli eshte efekti i IL-1 dhe TNF- $\alpha$  qe nxisin pergjigjien e fazes akute te inflamacionit.

Citokinat veprojne duke u lidhur me receptoret specifike te qelizave target, si ndodh me IL-2, qe aktivizon qelizat T, kur lidhet me receptoret e IL-2 (IL-2R). Ne rastet kur IL-2R bllokohet me antitropa monoklonale kunder receptorit, atehere pengohet aktivizimi i qelizave T. Ky fenomen shfrytezohet ne praktiken klinike per te shmangur flakjen e transplantit.

Prodhimi i citokinave dhe pergjigjia e mediatoreve, rregullohen si nga stimujt ambientale, ashtu dhe nga ato endogene, si dhe nga veprimi i citokinave te tjera. Qelizat T te paktivizuara prodhojne sasi te vogla TNF- $\gamma$ , por gjate pergjigjies imunitare qelizo-mediate p.sh kunder bacilit te TBC, ato prodhojne pervec TNF- $\gamma$  edhe shume citokina te tjera, te cilat aktivizojne ose imobilizojne makrofaget, qe eshte nje veprim i nevojshem per te mbajtur ndezur infeksionin. Influenca ambientale mbi prodhimin e citokinave, mund te mediatohet edhe nga vete citokinat, si ndodh me TNF- $\alpha$ , qe ka efekt ne rregullimin e sintezes dhe ne çlirimin e IL-1 dhe te faktorit te rritjes hemopoetike nga ana e qelizes endoteliale.

## 6.2. EFEKTORËT E IMUNITETIT

Pergjigjia imunitare, si aktivitet vetembrojtës i organizmit realizohet nepermjet nderveprimit specifik te qelizave te sistemit imunitar me antigenet (ekzogjene ose endogene). Hyrja ne organizmin e njeriut e nje *antigeni* nxit dy forma pergjigjies imunitare:

- a. *humorale*, e shprehur me prodhim *antitrupash* e derdhjen e tyre ne gjak dhe ne lengjet extraqelizore;
- b. *pergjigjia imunitare qeliza-mediate*, qe konsiston ne prodhimin e limfociteve te sensibilzuar, te cilet me receptoret specifike siperfaqesore, njohin antigenin.

Ne tipin e pare te reaksionit, antitrupat lidhin antigenin, duke synuar neutralizimin e tij, ose e opsonizojne antigenin, çka lehteson tretjen nga komplementi serik, ose antigeni kapet dhe shkatërrohet me fagocitoze nga makrofagu.

Ne tipin e dyte, qelizat e sensibilizuara jane pergjegjese per flakjen e transplantit dhe per rezistencen kunder mikroorganizmave intraqelizore.

### 6.2.1. Antigeni.

Eshte strukture biologjike me natyre proteinike, polipeptidike, polisaharidike, nukleinike ose derivate te tyre, me origjine ekzogjene (bakterie, viruse, mykna, parazite, substanca vegjetale e lende kimike), ose me origjine endogene (qeliza te transformuara, strukture indore te denatyrura, prodhime te metabolizmit, o prodhime ndermjetese te denatyrura etj.

Antigenet jane makromolekula me peshe molekulare te madhe, me struktura komplekse, ne siperfaqen e te cileve ekspozohen *determinantet antigenike*, qe jane molekula, qe bashkeveprojne me antitrupat. Ekzistojne dhe komponime me



peshe molekulare të vogël (<10 kD) të quajtura *haptene*, që behen antigene vetëm pasi u është bashkangjitur një shtesë proteinike. Kur lidhet me një proteinë (ose polisaharid), hapteni krijon një kompleks struktural të ri, ku vete ai përfaqëson determinantin antigenik dhe vepron e nxit prodhimin e antitropave specifike. Pasi nxitet përgjigjia imunitare, hapteni reagon direkt me antitropat. Haptenet janë me origjinë ekzogjene (bakterie, viruse, mykna, lende vegjetale, medikamente), ose me origjinë endogjene, si fragmente të qelizave të transformuara e të denaturuara. Sistemi imunitar i njeh antigenet me dy mënyra: në gjendjen e tyre native, që njihen nga antitropat dhe në forme të pjesëshme nga qelizat T.

#### Antigenet e histopajtushmerisë.

Janë një grup antigenesh të organizmit të njeriut, të identifikuar prej kohësh si antigene të histopajtushmerisë, që provokojnë flakjen e organit të transplantuar, por kanë rol të veçantë dhe në nxitjen dhe rregullimin e përgjigjës imunitare, në rezistencën ndaj sëmundjeve dhe në zhvillimin e disa sëmundjeve. Funkzioni kryesor i molekulave të histopajtushmerisë të prezantuara në sipërfaqen e qelizave, është të lidhë fragmentet peptidike të proteinave të huaja, për t'i a prezantuar qelizave T antigen-specifike. Rikujtojmë se Limfociti T në ndryshim nga limfociti B, njeh vetëm antigenet e lidhur me membranën, pra molekulat e histopajtushmerisë janë me rëndësi në zhvillimin e imunitetit qelizor.

Kompleksi madhor i histopajtushmerisë (Major Histocompatibility HLA Complex-MHC)

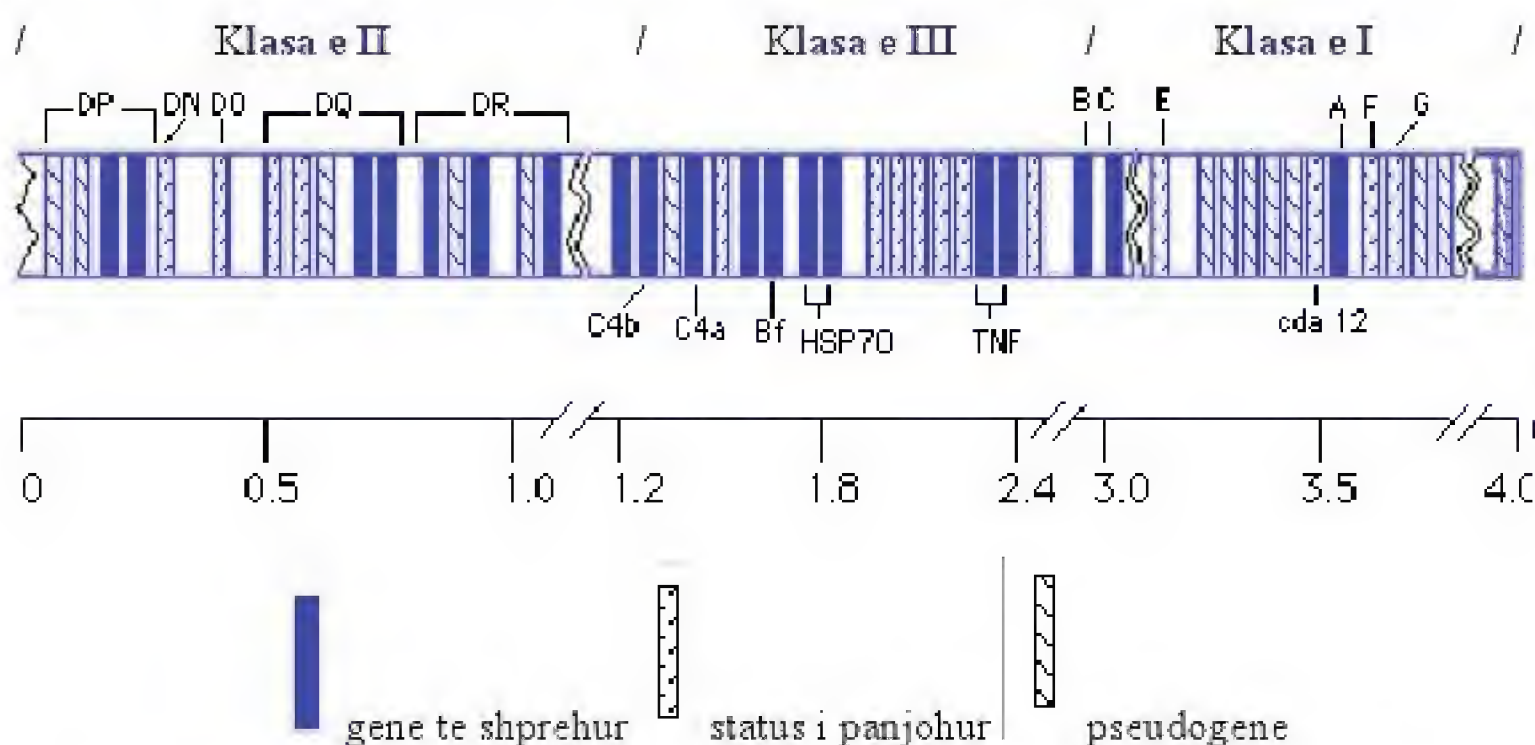


Fig. 6. 2. Paraqitja skematike e kompleksit HLA dhe e njërave të përbërës.

Struktura dhe organizimi i këtyre antigenëve dhe i geneve respektive, janë komplekse e jopletesht të qarta. Në transplantin e organeve, sistemi imunitar i bujtësit i rinjeh antigenet e histopajtushmerisë në sipërfaqen e organit të dhuruar dhe kur ato nuk përputhen, zhvillojnë reaksionin e flakjes. Antigenet e histopajtushmerisë kodifikohen nga gene të ndryshëm, por me të rëndësishmit, që ndërhyjnë në zhvillimin e reaksionit të flakjes, përqendrohen në një segment të vogël të krahut të shkurtër të kromozomit 6. Grumbullimi se bashku i këtyre geneve përben Kompleksin Madhor të Sistemit të Histopajtushmerisë Humane - MHC (Major Histocompatibility Complex), i njohur si kompleksi HLA (i referohet antigenëve të leukocitit human, ku u zbulua për herë të parë: Human Leucocyte Antigene) (Fig. 6. 2). Sistemi HLA është polimorf, madje janë shumë allele për çdo gen të MHC në popullatë dhe çdo individ trashëgon një mbetje nga këto allele. MHC është sistem genik, që kodifikon strukturat e sipërfaqes qelizore dhe



me rendesi themelore ne njohjen e antigeneve, pra dallon ne se nje substance eshte strukture e vete organizmit, ose eshte e huaja. Ne baze te strukture biokimike, te shperndarjes indore dhe te funksioneve qe kryejne, prodhimet e geneve MHC jane klasifikuar ne tre kategori:

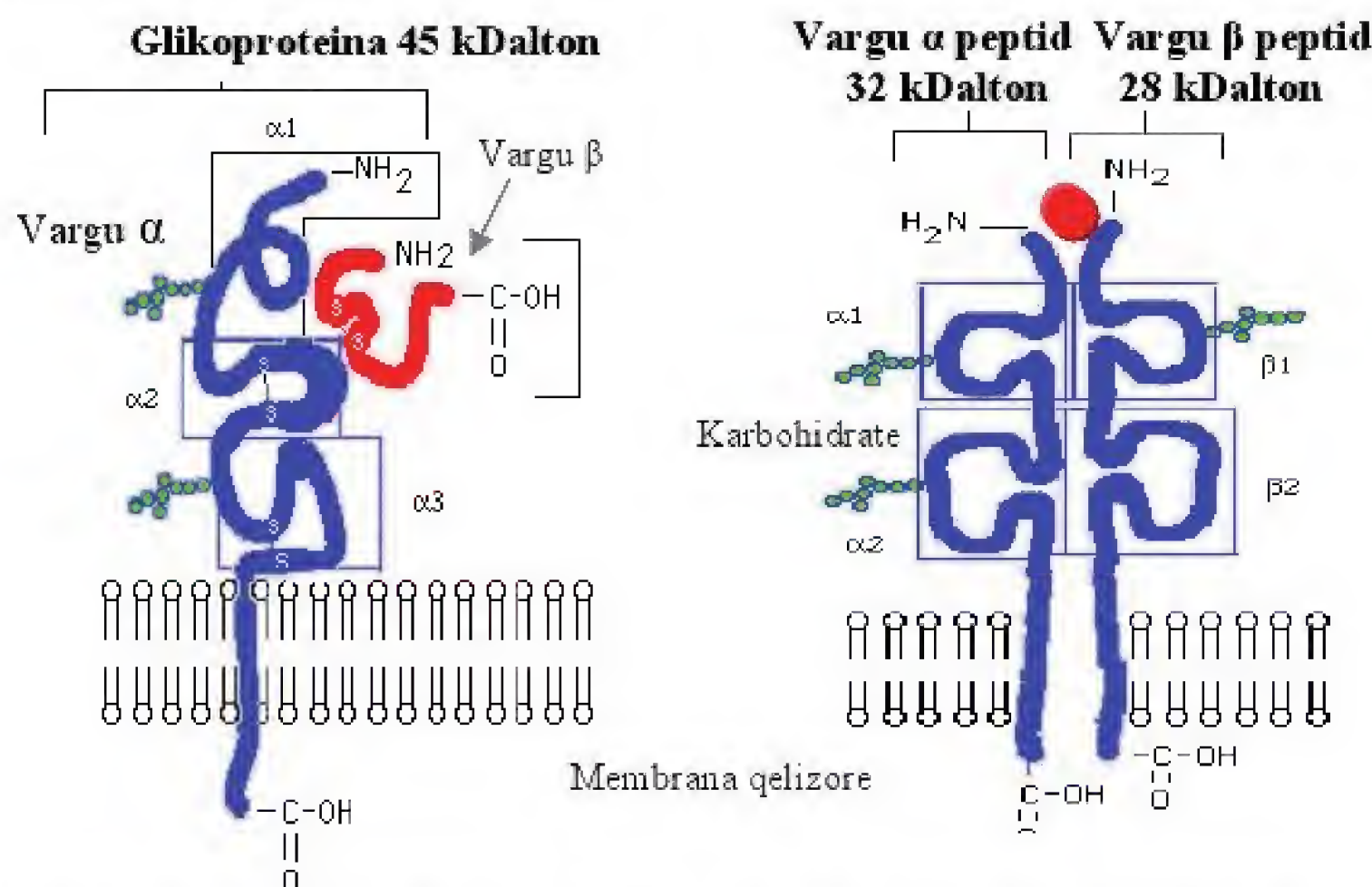


Fig. 6. 3. Struktura e antigenit MHC klasa I dhe e antigenit MHC klasa II.

**Antigene te klases I.** Jane te shprehura ne çdo qelize nukleate dhe ne trombocitet. Jane te kodifikuar ne tre lokuse fqinje ngushtesisht te nderlidhur, te quajtur HLA-A, HLA-B, HLA-C te kromozomit 6. Seicila nga keto molekula perfaqeson nje heterodimer te perbere nga nje glikoproteine polimorfe me peshe molekulare 45 kD (vargu i rende- $\alpha$ ), e lidhur ne menyre kovalente me nje peptid te vogel jo polimorf- $\beta 2$ -mikroglobulina, qe kodifikohet nga nje gen ne kromozomin 15 (Fig. 6. 3a). Pjesa ekstraqelizore e vargut te lehte  $\alpha$  ka nje kllapë, ku peptidet e huaja lidhen me molekulen MHC, qe me pas i paraqiten limfocitet T.

Seicili nga allelet e klases I, lidh dhe prezanton fragmente te ndryshme peptidesh, qe jane derivate te proteinave si te antigeneve virale te sintetizuara ne brendesi te qelizave dhe me pas lidhen me beta-2 mikroglobulinen, qe i transporton ne siperfaqen e qelizes per t'i a prezantuar limfocitet T citotoksik CD8+.

**Antigenet e klases II.** Kodifikohen ne nje rajon te njohur HLA - D dhe kane perberje biokimike komplekse molekulare, me vargje polipeptidike polimorfe, njeri  $\alpha$  me PM 32 KDalton e tjetri  $\beta$  me peshe molekulare 28 KD (Fig. 6. 3b). Fillimisht u identifikuan me nje test labaratorik, te quajtur reaksioni limfocitar i perzier, qe zhvillohet kur perzihen limfocitet e dy individeve me lokus te ndryshem HLA - D. Limfocitet T te nje individi njohin antigenet HLA - D te huaja, qe vendosen ne siperfaqen e qelizave te nje individi tjetër dhe pergjigjen kunder tyre. Kur dy individet kane te njejtet antigene HLA - D, atehere ato njihen ndermjet tyre e nuk ndodh proliferimi i limfociteve T.

Ne brendesi te rajonit origjinar te antigenit HLA - D, jane identifikuar tre nenrajone te emertuara DP, DQ e DR (R-related), qe mendohet se jane prodhime te gjenit IR ("immune response"), i cili percakton karakteristikat individuale ne reaksionet ndaj antigeneve te huaj. Shperndarja indore e antigeneve te klases se 2° eshte teper e kufizuar. Keto antigene ndodhen ne qelizat, qe i prezantojne anti-



genet (monocitet, makrofaget, qelizat dentitrike), si dhe ne limfocitet B te aktivizuara. Dhe qelizat endoteliale, fibroblastet e qelizat epiteliale te tubujve veshkor, nen efektin e IFN- $\gamma$ , si dhe te limfokinave te prodhuara nga limfocitet T te aktivizuara, mund te nxiten e te shprehin antigenet e klases se 2<sup>o</sup>, qe identifikohet me teknika serologjike. Ne ndryshim nga ç'ndodh ne lokuset DP, DQ, DR, ne kete klase antigenesh nuk ekziston nje lokus i vetem D ne brendesi te rajonit HLA-D. Mendohet se limfocitet T, duke i u pergjigjur reaksionit limfocitar te perzier, individualizojne nje seri antigenesh HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR, por te tjeret ende nuk jane percaktuar serologjikisht.

Natyra e peptideve qe lidhin MHC te klases II jane te ndryshme nga ato te klases se I. Pergjithesisht, molekulat e MHC te klases se II, prezantojne antigenet ekzogjene (mikrobet ekstraqelizore, proteina te tretshme tj), qe filimisht jane fagocituar dhe trajtuar ne endozomet dhe ne lizozomet. Peptidet qe rrjedhin nga shperberja proteolitike, bashkohen meheterodimeret e MHC te klases II, qe jane asmbeluar ne retikulin endoplazmatik dhe me pas transportohen ne siperfaen e qelizes, ku njihen nga limfocitet T-helper CD4<sup>+</sup>. Ne kete bashkeveprim, molekula CD4 vepron si bashkerekceptor. Nga keto funksione kuptohet se shperndarja indore e MHC te klases se II, eshte e kufizuar vetem ne qelizat qe prezantojne antigenin (makrofagu, qeliza dendritike dhe limfociti B).

Molekulat MHC te klases II, luajne rol kyç ne rregullimin e pergjigjies imunitare te ndermjetesuara nga qeliza T. Ky funksion realizohet me dy modalitete: a. me qe peptide te ndryshme antigenike, lidhin molekula te ndryshme MHC te klases II, atehere individi shpreh nje pergjigjie te forte imunitare kunder antigenit, por vetem ne se trashregon gene per molekulat e klases II, qe lidhin antigenin dhe qe i a prezantojne qelizes T helper. Kesisoj, ne se antigeni eshte nje peptid i polenit te nje lule, individi qe shpreh molekula MHC te klases II, te afta te lidhin kete antigen, atehere ata jane te predispozuar genetikisht te zhvillojne reaksion alergjik ndaj polenit. E kunderta ndodh kur trashregon aftesine te lidhi nje antigen bakterial, ne keto raste zhvillohet rezistenca ndaj semundjes, duke nxitur nje pergjigjie me antikorpe mbrojtese.

**Antigenet e klases se III**, jane perberes te komplementit serik (C2, C4, Bf), te kodifikuara ne brendesi te rajonit MHC, ku jane te pranishem dhe genet TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  te kodifikuara brenda MHC (Fig. 6. 1). Nder proteinat e klases se III pefshihen te ashtuquajturit gene ABC transportues TAP1, 2, (transportojne peptidet ne retikulin endoplazmik, per t'i ngarkuar mbi antigenet e klases se I); proteazomet (LMP2 e 7), te cilet jane komplekse proteazike multikatalitike, qe nderhyjne ne shperberjen e proteinave ne peptide, para se keto te transportohen; si dhe Heat Shock Protein (HSP- 70-1 e 2). Edhe pse te lidhur genetikisht me antigenet e klases se I dhe te II, ne fakt, molekulat e klases III dhe genet per citokinat, nuk kane rol percaktues ne histopajtushenri per organin e transplantuar.

#### **Rëndësia e kompleksit MHC.**

Antigenet MHC kodifikohen ne rajonet e quajtura HLA, te cilat u zbuluan ne studimet e kryera ne organe te transplantuara. Keto antigene nxisin reaksione imunitare (humorale e qeliza-medate), nga mos perputhja genike e organeve.

Mos perputhja e HLA vazhdon te mbetet barriere e madhe ne pratiken e transplantit, ku reaksioni i flakjes te organit, varet nga grada e mosperputhjes te HLA te dhuruesit me ate te bujtesit, çka orienton se tipizimi paraprak i HLA ka rendesi klinike ne zgjedhjen dhe kombinimin e individeve dhurues te organit, me ate te bujtesit.

Genet e klases I e te klases II, kane si karakteristike te perbashket polimorfizmin, kesisoj, çdo njeri nga allelet ne keto rajone emertohet me nje numer indi-



vidual serial: HLA-A1, HLA-A2, HLA-B5 e keshtu me rradhe, ndersa allelet qe nuk jane te karakterizuara, jane cilesuar me nje shtese germe W, duke u shprehur sipas tipit perkates ne formen HLA-BW4 e keshtu me rradhe.

Te gjitha determinantet antigenike te klases se I dhe shumica e klases se II, nxisin formimin e antitropave ne individet, qe nuk jane te njejte genetikisht. Nga kjo kuptohet se kur imunizohet kafsha eksperimentale me qeliza humane, ajo do te prodhoje antitropa anti-HLA. Polimorfizmi i antigenit HLA shprehet me nje seri allelesh, por individi trashregon nga seicili prind vetem nje determinante dhe nuk mund te kete me shume se dy antigene te ndryshem per çdo lokus. Ne kete menyre, qelizat e nje individi heterozigot, do te shprehin 6 antigene te ndryshme HLA te klases se I, nga te cilet 3 me origjine nga nena e 3 nga babai. Nga ky polimorfizem i lokuseve madhore te HLA, detyrimisht verifikohen kombinime te shumta te antigeneve, per çka çdo individ, qe nuk eshte i te njejes familje, ka propabilitetin te kete nje profil antigenik te ndryshem, ose me sakte eshte heterogjen, çka shprehet si vullë individuale ne siperfaqen qelizore, pra çdo individ ka marken e vet antigenike.

Molekulat MHC te klases se I, lidhen me peptidet e sintetizuara ne brendesi te qelizave (antigene virale) dhe i prezantojne ato limfociteve TCD8+. Ne kete veprim, receptoret TCR rinjohin kompleksin MHC-peptid dhe molekula CD8 do te lidhet me pjesen polimorfike te molekules te klases I. Eshte vertetuar se qelizat T citotoksike, te sensibilizuara ne menyre specifike kunder virusit, mund te njohin e te tresin vetem qelizat e infektuara nga virusi dhe qe mbajne te njejtat molekula te klases se I. Ky fenomen i quajtur "kufizimi HLA", spiegethet me faktin se antigeni HLA prezanton site specifike, te modifikuara nga infeksioni viral, ku antigenet e modifikuar behen objekt goditje nga qelizat T citotoksike. Ne kete menyre antigeni MHC i klases I i qelizave somatike, sherben si faktor evolutiv, i ngarkuar me detyren te eliminoje qelizat anormale dhe ato te demtuar. Molekulat MHC - klasa II, i prezantojne antigenet qelizave T helper CD4+.

Zakonisht, molekulat MHC-klasa II, prezantojne antigene egzogene, qe me parë jane analizuar nga qeliza prezantuese e antigenit, madje jane perpunuar dhe transportuar ne siperfaqen qelizore si komplekse peptid-molekul e klases II. Kur limfocitet TCD4+ jane ne gjendje te rinjohin antigenet e huaja ne kontekstin e molekulave te klases II, ato perkufizohen "klasa e II e ngushte".

#### **Rregullimi i pergjigjies imunitare.**

Roli i antigeneve MHC te klases II ne nxitjen e limfociteve T helper, ndikon ne bashkeveprimin per kontrollin genik te pergjigjies imunitare. Intensiteti i pergjigjies imunitare kontrollohet nga geni i pergjigjies imunitare (Ir) qe ndodhet ne brendesi te regjionit HLA - D. Ne fakt, sot mendohet se genet e klases se II funksionojne si gene Ir, por menyra si veprojne ende nuk eshte e qarte. Mendohet se disa allele te MHC te klases se II, mund te kodifikojne molekulat e siperfaqes, qe formojne komplekse teper imunogene ndaj nje antigeni te caktuar, i shprehur me aktivizimin e limfociteve T helper, qe krijojne pergjigjie te konsiderueshme imunitare. Pasojat e trashegimit te nje geni te tille, sigurisht do te varen nga natyra e antigenit dhe nga pergjigjia imunitare qe rrjedh. Ne se antigeni eshte polen i nje lule dhe pergjigjia ndaj polenit eshte prodhim i antitropave IgE, atehere individi genetikisht eshte i lidhur me keto rrethana dhe i varur nga kontakti me kete antigen, keshtu qe ne çdo periudhe praneverë, ai ka nje pergjigjie imunitare te shprehur me kriza teshtitje (semundje e hipersensibilitetit I).

#### **Sëmundjet e lidhura me HLA.**

Prej kohesh njihet nje grup semundjesh me natyre imunitare te lidhura me sistemin HLA, te cilat konsiderohen shprehje te interesimit te geneve te pergjigjies



imunitare (Ir) dhe me pjesëmarrjen direkte të makromolekulave HLA, që ndikojnë në kronizimin e sëmundjes. Këto mekanizma i ndeshim në mënyrë tipike në spondilitin ankilozant. Subjekti me antigenin HLA-B27, ka probabilitet 90 herë më të lartë (rreziku relativ) për të zhvilluar këtë sëmundje, krahasuar me subjektet, që nuk e kanë këtë antigen. Sëmundjet me HLA grupohen në disa kategori:

- *Sëmundje inflamatore*: spondiliti ankilozant dhe disa artropati postinfektive të shoqëruara me antigenin HLA-B27;
- *Gabimet kongjenitale të metabolizmit*, si hemokromatoza (HLA-A3);
- *Defiçiti i 21-hidrolazës* (shoqërohet me antigenin HLA-BW47);
- *Sëmundje autoimune*, si endokrinopatitë autoimune të shoqëruara me allele në locusin DR; hepatiti kronik aktiv (DR3) dhe artriti reumatoid (DR3);
- *Sindromë të deficiencës të komplementit serik*;
- *Diabeti i sheqerit i tipit 1°* (DR3, DR4, DR3/DR4).

Ende nuk janë të qarta mekanizmat e shoqërimit të sëmundjeve me antigenet HLA, por shumë autore insistojnë se është e pamundur të nderhyjë një mekanizëm i vetëm. Njohja e rolit fiziologjik të kompleksit HLA në rregullimin e përgjigjes imunitare, orienton për natyrën e shoqërimit të antigeneve të HLA me këto sëmundje.

### 6.2.2. Antittrupat.

Perfaqësojnë një grup heterogen proteinash specifike të quajtura imunoglobulina, të prodhuara nga qelizat imunokompetente (plazmocitet), në përgjigjen kundër antigeneve. Në elektroforezë, antittrupat shpërndahen në mënyrë të përzgjedhur, ku shpërndahen mbizotërisht në pikën e globulinave, çka ka orientuar emërtimin e tyre imunoglobulina, ndërsa një pjesë e vogël antittrupash migron në rajonin B. Struktura bazë e antittrupit përbëhet nga dy kopje vargësh polipeptidike, që në varesi të peshës së tyre molekulare dallohen: vargu i rëndë H (heavy) dhe vargu i lehtë L (light). Këto dy vargje çiftohen me ureza dysulfurore dhe në lidhje jokovalente. Kur imunoglobulinat i nënshtrohen tretjes enzimatisht me papainë, ndahen në tre pjesë, nga të cilat dy të njëjta, të quajtura fragmente Fab (*Fragment antigen binding*), që kanë pikën ku lidhen me antigenin, ndërsa pjesa e tretë, e emërtuar fragmenti Fc (*Fragment crystallizable*), shërben për fiksimin e faktoreve të komplementit serik.

Njihën 5 klasa imunoglobulinash (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), që ndryshojnë mes tyre për nga tipi i veçantë i vargut të rëndë (gamma- $\gamma$ , myta- $\mu$ , alfa- $\alpha$ , etta- $\epsilon$ , delta- $\delta$ ), ndërsa vargjet e lehta janë të përbërë nga dy tipa standarte: kappa- $\kappa$  dhe lambda- $\lambda$ , që shoqërojnë në mënyrë të pavarur çdonjerin nga vargjet e rënda. Secili varg i rëndë dhe varg i lehtë, ka një skaj të ndryshueshëm (i veçantë për çdo individ) dhe një skaj konstant (i pandryshueshëm).

### 6.2.3 Reaksionet antigen - antittrup.

Nga kontakti i antigenit me antittrupin specifik, zhvillohet një reaksion me lidhje të dobët jokovalente, i determinues antigenik me pikën e bashkimit të antittrupit, që konkretizohet me formimin e kompleksit imun. Ky reaksion është specifik, përderisa realizohet ndërmjet antittrupit të formuar në përgjigjen direkte ndaj antigenit. Mund të ndodhi që antitrupi, që i përket një antigeni të caktuar, të reagojë dhe me antigena të tjera të pranishëm e kështu zhvillon një reaksion të kryqëzuar.

Pavaresisht se reaksioni antigen-antittrup është i rikthyeshëm, ekuilibri i reaksionit, do të spostohet në favor të formimit të komplekseve immune. Në plan sasior reaksioni antigen-antittrup zhvillohet në këto forma:



- *me teprice antigeni*, pas hyrjes ne organizem, shumica e antigeneve lidhet me antitrupe specifike dhe vetem nje sasi e vogel antigeni mbetet e lire e qarkullues ne plazem.

- *ne barasvlere (ne ekuivalence)*, nënkupton se te gjitha determinantet antigenike jane te bllokuar nga antitrupe, pra nuk ekzistojne antigene te lira.

- *me teprice antitrupe*, ndodh kur nje numer variabel antitrupe nuk lidhin antigenin, ose me sakte antitrupe prezantojne nje nga dy fragmentet Fab, madje dhe te dyja te pa lidhura me antigenet.

Reaksioni antigen-antitrupe mund te çojë ne disa ngjarje dytesore, te shprehura me precipitim, ose me aglutinim te komplekseve imune dhe shperberje te komplementit serik.

- *Precipitimi*, eshte reaksioni klasik dytesor antigen-antitrupe, qe çon ne formimin e komplekseve imune, te cilet nuk jane ne gjendje te qendrojne ne solucion, prandaj shkojne e precipitojne ne membranat bazale te indeve, pasi kane peshe te madhe molekulare e nuk e kalojne membranen.

- *Agglutinimi*, ndodh kur formimi i komplekseve imune eshte masiv dhe antigenet kane natyre korpuskulare. Ne keto rrethana antigenet jane bakterie, mykna, eritrocite etj.

Ne lidhjen antigen-antitrupe marrin pjese dhe faktoret e komplementit serik, te cilet perfaqesojne nje kompleks proteinash serike, qe zberthehen me mekanizem zinxhire dhe faktoret e çliruar nderhyjne ne nje numer reaksionesh biologjike, ne vecanti bashkeveprojne me komplekset imune (lidhin antitrupe ne fragmentin FC), duke shkaktuar lizen e qelizave te sensibilizuara, si dhe ndermjetesojne e thellojne proceset inflamatore.

Nderveprimi specifik antitrupe-antigen, perfaqeson kompleksin e fenomeneve te pergjigjies imunitare. Ne vazhdim te ketyre reaksioneve, disa elemente ndermjetesojne pergjigjen imunitare te tipit qeliza-mediat, ndersa qelizat e specializuara me immunoglobulinat. Funkcioni i pergjigjies imunitare shpreh rezistencen e organizmit ndaj semundjeve infektive. Antitrupe e prodhuar kunder bakterieve, pasi aderojne me kapsulen e tyre, favorizojne fagocitozen, çojne ne shkaterimin e tyre, ose te neutralizojne toksinat bakteriale, ose kombinohen me proteinat virale dhe keshtu shmangin hyrjen e virusit ne brendesi te qelizes, kesisoj mbrojtje organizmit ndaj semundjeve infektive.

Imuniteti qeliza-mediat, eshte pergjegjes i reaksionit te hipersensibilitetit dhe i zhvillimit te rezistences ndaj infeksioneve virale, ndaj infeksioneve nga myknat dhe i reaksionit te flakjes te transpalantit.

Pergjigjia imunitare zoteron tre tipare fundamentale:

- *specifiteti imunologjik*, shprehet me funksionin dhe kapacitetin e antitrupave per t'u lidhur vetem me antigenin, qe ka percaktuar formimin e tyre.

- *memoria imunologjike*, eshte aftesia e antitrupave per te rinjohur antigenin ne hyrjen e dyte ne organizem, te shprehur me pergjigjie imunitare te shtuar ose me reaksion anamnestic.

- *vetenjojha*, eshte proces i domosdoshem per te ruajtur integritetin e organizmit, i cili normalisht nuk prodhon antitrupe kunder perberesve te vet proteinike edhe pse ato jane teper antigenike per individet e tjere (tolleranza imunologjike).

Kur pergjigjia imune behet e demshme per organizmin ku eshte prodhuar, atehere flitet per hipersensibilitet ose alergji. Ne baze te mekanizmave, qe i prodhon e te kuadrit kliniko biologjik qe realizojne, reaksionet e hipersensibilitetit shprehen ne disa forma.



### 6.3. REAKSIONET E HIPERSENSIBILITETIT. (MEKANIZMAT E DËMTIMIT IMUNOLOGJIK TË INDEVE).

Lendimet indore, që rrjedhin nga reaksionet imunitare, janë relativisht heterogjene, për çka janë klasifikuar në mënyra të ndryshme, por më i aplikuar është forma e bazuar në karakteristikat e mekanizmave imunitare të përgjigjëse, që sqarojnë mënyrën si përgjigjia imunitare shkakton dëmtimin e indeve dhe zhvillimin e sëmundjeve. Mekanizmat baze të dëmtimit imunitar janë:

#### 6.3.1. Hipersensibiliteti anafilaktik (Tipi I).

Në praktiken mjekësore ndeshen raste, kur një subjekt ekspozohet ndaj një antigeni, organizmi reagon (sistemi imunitar), duke u bërë i ndjeshëm në vend që të bëhet imun, por në një takim të dytë të organizmit me të njëjtin antigen, shpërthen një reaksion i shpejtë dhe tipik hipersensibiliteti (mbindjeshmëri). Për herë të parë ky fenomen u zbulua nga Richet (1912), i cili kur i injektoj qenit toksinën aktinaria, vuri re se kafsha e toleroj injeksionin e parë, ndërsa pas injeksionit të dytë, e njëjta doze toksine, shkaktoj vdekjen e menjehershme të kafshes.

Kuadri klinikobiologjik që shpreh lindjen dhe zhvillimin e shpejtë të përgjigjies imunitare, u quajt reaksioni i hipersensibilitetit tipi I, i cili është reaksion imediat (i menjehershëm), pas bashkimit të një antigeni me një antitrop, që më parë ka qenë i lidhur me sipërfaqen e mastqelizës dhe të leukociteve bazofile. Reaksionet e tipit I zhvillohen në dy faza:

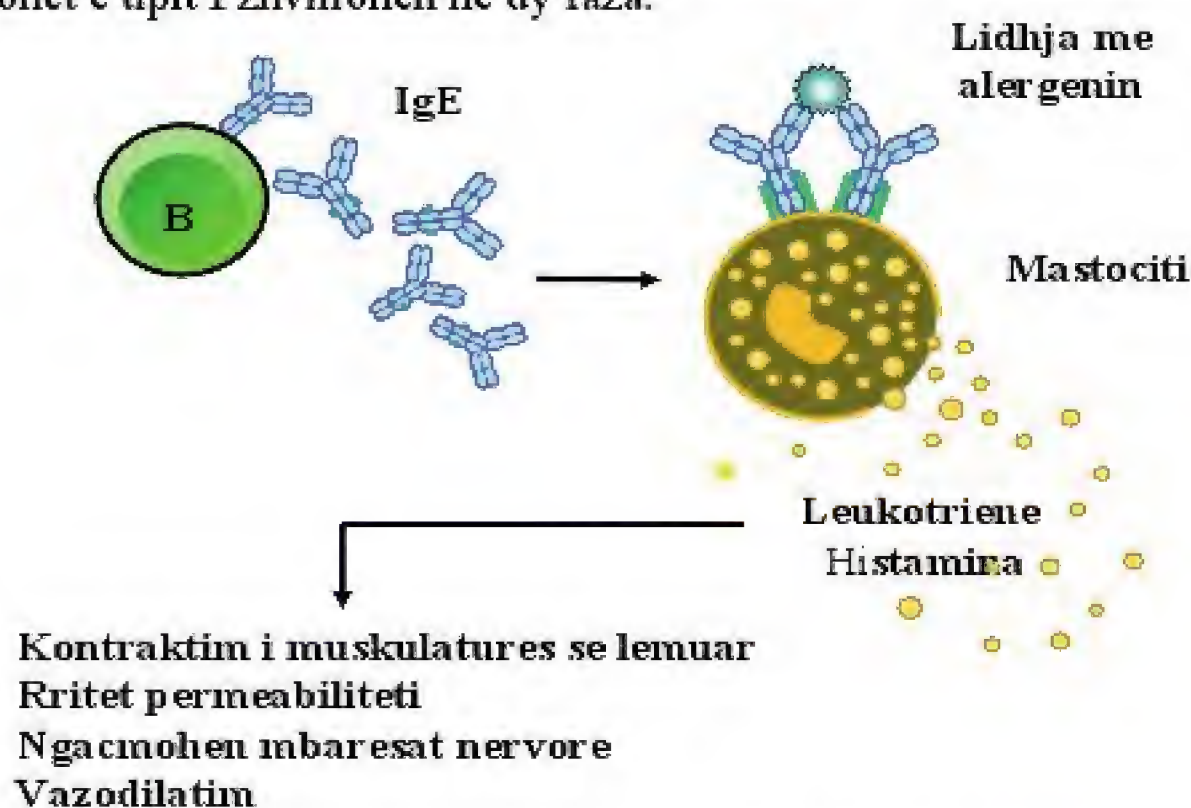


Fig. 6. 4. Faza e përgjigjies së menjeherëshme (immediate)

a. *përgjigjia e herëshme*, e shprehur me vazodilatim, rritje të permeabilitetit vaskular dhe spazma të muskulatures së lemuar, që zhvillohet 5 deri 30 minuta pas ekspozimit me alergenin dhe konsumohet brenda 60 minuta (Fig. 6. 4);

b. "*faza e vonëshme*", manifestohet pas 2 – 8 orësh, pa qenë e nevojshme për një ekspozim tjetër me antigenin. Reaksioni shoqërohet me infiltrim intensiv të indeve nga eozinofile, neutrofile, bazofile e monocite, që shtohen në indin e lënduar. Mekanizmi i këtij hipersensibiliteti është sqaruar pjesërisht dhe spjegohet me faktin se organizmi me përgjigjen ndaj antigenit, prodhon sasi të mëdha antitropash (IgE - reagina), që lidhen me receptoret specifike të mastqelizave dhe të bazofileve të individit, që më parë ishte i sensibilizuar ndaj këtij antigeni.

*Mastocitet* janë qeliza me origjinë nga palca e kockave, të cilat më pas shpërndahen në organizëm, ku gjenden rreth vazave të gjakut, rreth trunqeve nervore



dhe subepiteliale. Mastociti ka granula të ngjitura me membranën, që përmbajnë mediatore të shumta bioaktive.

Mastocitet dhe bazofilet aktivizohen nga lidhjet e kryqezuara me receptorin Fc me afinitet të lartë për IgE, por mund të aktivizohen dhe nga faktorët e komplementit serik (C5a, C3a, anafilotoksina), që veprojnë duke u lidhur me receptorët specifike të membranës së mastocitit. Derdhja e granulave të mastocitit nxitet nga citokinat me origjinë makrofagale (IL-8), nga disa medikamente (kodeina e morfina), mellitina e helmit të grenxave dhe nga stimuj fizikë (i nxehti, i ftohti, rrezet e diellit). Bazofilet, zakonisht nuk shihen në inde, pasi qarkullojnë në gjak. Keto qeliza kanë cilësi të ngjashme me mastocitet, përmbajnë granula citoplazmike dhe kanë në sipërfaqe receptorin Fc për IgE.

Reaksionet e tipit I ndermjëtesohen nga antitrukat IgE, që nxiten nga takimi fillestar me antigenet e quajtur alergene. Alergenet stimulojnë limfocitet TCD4+ dhe të TH2, të cilat luajnë rol në patogenezën e hipersensibilitetit të tipit I.

Citokinat e sekretuara prej këtyre qelizave, çojnë në prodhim të IgE nga limfocitet B; veprojnë si faktor rritjeje për mastocitet dhe nderhyjnë në rekrutimin dhe aktivizimin e eozinofileve. Antitrukat IgE lidhen me afinitet të lartë specifik për fraksionin Fc të molekulës IgE, të shprehura në mastocitet dhe bazofilet. Kur IgE lidhet në sipërfaqen e mastocitit, individ i sensibilizohet dhe në këtë terren nis hipersensibiliteti i tipit I.

Kur mastocitet ose bazofilet armatosen me antitruka IgE citofile dhe bien në kontakt për të dytën herë me alergenin specifik, atëherë zhvillojnë reaksione, që perfundojnë me çlirimin e disa mediatorëve bioaktive, që bëhen përgjegjës për manifestimet klinike. Për çlirimin e mediatorëve bioaktive kërkon lidhje të kryqëzuar të molekulave IgE të aderuar me sipërfaqen mastqelizave e të bazofileve, nëpërmjet lidhjes me antigene multivalente.

Faza e parë e reaksionit është bashkimi i antigenit me antitrukat IgE të lidhur me mastqelizën. Gjate këtij procesi, antigenet multivalente takohen me dy molekula IgE, në lidhje të kryqëzuara me IgE fqinje. Krijimi i urave lidhëse ndërmjet molekulave IgE, çrregullon kompleksin IgE–Fc receptor, duke provokuar zhvillimin e dy procesesh paralele që çojnë; njëri në degranulim të mastocitit dhe çlirimin e mediatorëve paresor, tjetri në sintezë dhe çlirimin e mediatorëve dytesor (leukotriene). Degranulimi i mastqelizave shprehet me rritje kalimtare të cAMP, që aktivizon proteinkinazat cAMP–dipendente, që shkaktojnë fosforilimin dhe alterimin e membranës mbështjellëse të granulave intraqelizore, e cila bëhet permeabile për ujë dhe  $Ca^{++}$ . Prania e  $Ca^{++}$  aktivizon enzimën e përbashkimit të mikrotubujve dhe të mikrofilamenteve, që tkurren duke shkaktuar lëvizjen e granulave të enjtura drejt membranës, me të cilën shkrihet e kësaj zbrastjeje përmbajtjen e saj jashtë qelizës. Në zhvillimin e këtij tipi reaksioni, ka rëndësi prodhimi i mediatorëve bioaktive të mëposhtme:

**Mediatorët paresor**, o mediatorët e paraformuar, ndodhen në granulat e mastocitit dhe pas degranulimit të tij, çlirohen e veprojnë menjëherë në zhvillimin e reaksionit të hipersensibilitetit. Nder këta mediatore mund të rendisim:

- *Aminat bioaktive*: histamina (tkurr muskujt e lëmuar të bronkeve, rrit permeabilitetin vaskular, nxit sekretimin e gjenderrave të mukozës së hundës, të bronkeve e të stomakut); nxit disa faktorë të komplementit serik të shquar për efektin kemiotaktik ndaj eozinofileve;

- *Enzimët*: ndodhen në perberje të granulave dhe përmbajnë proteaza neutrale (kinaza, tripsina) dhe një mori hidrolazash acide etj. Keto enzima demtojnë indet dhe nxisin prodhimin e kininave e të fraksioneve të komplementit serik (C3a), të cilat veprojnë mbi pararendesit e tyre proteinike.



- *Proteoglikanet*: përfshijnë heparinen, një antikoagulant dhe kondroitinsulfatin. Proteoglikanet shërbejnë për grumbullimin dhe magazinimin e mediatorëve të tjere të granulave.

*Mediatorët dytesor*, janë dy klasa lëndesh bioaktive: a. mediatorët lipidike dhe b. citokinat. Mediatorët lipidike prodhohen në vazhdim të një serie reaksionesh, që ndodhin mbi membranën e mastqelizës dhe që aktivizojnë fosfolipazën A<sub>2</sub>; një enzimë që vepron mbi fosfolipidet e membranës deri në sintezën e acidit arakidonik, i cili është pararendesi, nga rrjedhin leukotrienet dhe prostaglandinat. Nga keto reaksione çlirohen një mori mediatorësh si më poshtë:

- Nga zberthimi i acidit arakidonik me rrugën e 5-lipooksigenza rrjedhin leukotrienet C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, që ndërhyjnë në zhvillimin e mekanizmave patogenetike të hipersensibilitetit të tipit I. Leukotrienet C<sub>4</sub> janë agjentet më të fuqishëm vazomotorë, veprojnë në tkurrjen e muskulaturës së lëmuar të bronkëve dhe në shtimin e sekrecioneve të mukozës së rrugëve respiratore. Leukotrieni B<sub>4</sub> ka veprim të fuqishëm kemiotaktik për neutrofilet, eozinofilet dhe monocitet.

- Nder metabolitet e acidit arakidonik, mediatori më abundant është prostaglandina D<sub>2</sub>, e prodhuar nga mastqelizat e mushkerive të njeriut, e aftë të provokoje bronkospazëm të fortë, vazodilatim të rritur të sekrecioneve mukozale.

- Tjetër mediator është faktori aktivizues i trombociteve (PAF), që krahas agjencit trombocitar dhe çlirimit të histaminës, ushtron veprim të fuqishëm bronkospazës, vazodilatator, rrit permeabilitetin vaskular, ka veprim proinflamator dhe kemiotaktik për neutrofilet dhe eozinofilet. Me aftësinë e rekrutimit dhe aktivizimit të qelizave inflamatore, PAF ndërhyjnë në përgjigjen imune të vonshme. Keto aktivitete të PAF, janë të pavarura nga veprimi i histaminës. Prodhimi i PAF nis me aktivizimin e fosfolipazës A<sub>2</sub>, që nuk rrjedh nga metabolizmi i acidit arakidonik.

- Mastocitet prodhojnë një mori citokinash si TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 si dhe GM-CSF, si dhe proteinat inflamatorë (kemokinat) e makrofageve (MIP-1 $\alpha$  dhe MIP-1 $\beta$ ). Dy prej tyre IL-4 e IL-5 prodhohen edhe nga limfocitet TH<sub>2</sub>, që nisin sintezën e IgE. Dhe IL-4 një faktor rritje për mastocitet, së bashku me IL-5, ndikojnë në sintezën e IgE nga limfocitet B. Citokinat e mastocitit dhe ato nga limfociti TH<sub>2</sub>, ndikojnë në grumbullimin e qelizave inflamatorë në fazat e vonshme të hipersensibilitetit të vonshëm. TNF- $\alpha$  dhe kemokinat, që çlirohen nga mastocitet, marrin pjesë në përgjigjen inflamatorë në indet ku zhvillohet reaksioni alergjik.

Pra, hipersensibiliteti i tipit I ndermjetësohet nga faktore të shumta kemiotaktik vazomotorë dhe spazmoaktive, të cilët çlirohen menjëherë nga mastqelizat e sensibilizuara dhe bëhen përgjegjëse të reaksioneve intensive, të shoqëruara me gjendje patologjike, si anafilaksia sistematike, ndërsa citokinat janë përgjegjëse për reaksionet e vonshme.

Në fazat e vonshme të përgjigjes imunitare, qelizat efektore janë eozinofilet, të cilët i demtojnë indet me sekretimin e proteinave bazike me peshë molekulare të madhe dhe me proteinat kationike eozinofile, që ushtrojnë veprim toksik mbi qelizat epiteliale.

Grumbullimi i eozinofileve në inde nxitet dhe nga kemokina eotaksina, e cila çlirohet nga qelizat epiteliale dhe qelizat endoteliale, të cilat influencohen nga citokina TNF- $\alpha$ , që është abundante lokalisht, ku zhvillohen reaksione hipersensibiliteti të tipit I.

Keto rrethana e orientojnë mjekun klinikist, që për të kontrolluar fazat e vonshme të imunitetit, duhet të përdori ilaçe antinflamatorë me spekter të gjërë veprimi si glukokortikoidet.



### **Manifestimet kliniko-morfologjike te hipersensibiliteti te tipit 1°.**

Shprehen me nje kuader kompleks reaksionesh lokale dhe te pergjitheshme, qe karakterizohen me kuader morfologjik te ngjashem.

**Reaksionet lokale**, zakonisht shfaqen ne lekure ose ne mukozat siperfaqesore. Reaksioni lokal eshte alergjia atopike, qe perkufizon nje predispozicion genetikisht i kontrolluar ne prodhimin e IgE dhe zhvillimin e reaksioneve anafilaktike te lokalizuara pas kontaktit lokal, inhalacionit, apo pas gellitjes te antigenit.

Rreth 10 % e popullates boterore vuan nga alergjia, ne formen e reaksioneve anafilaktike lokale, te shkaktuara nga alergene te jashtem si poleni i luleve, zbokthi i kafsheve, pluhurat e shtepise, mishi i peshkut etj. Semundjet specifike, te zhvilluara ne rrethanat e alergjise atopike jane: urtikaria, riniti alergjik (ose ethja e barit te thate), angioedema e Quincke, astma bronkiale, gastroenteriti alergjik etj. Te semuret me keto patologji kane nivel te larte IgE qarkulluese, qe mendohet se lidhet me nje gen ne kromozomin 5q. Predispozicioni genik eshte konfirmuar ne rreth 50 % te individeve me histori familiare per alergji atopike, cka pa dyshim implikon rolin e sistemit HLA ne keto procese.

Morfologjikisht, demtimet lokale shprehen me hiperemi, eksudat seroz dhe infiltrate inflamatore, kryesisht plazmocitare dhe eozinofile.

**Reaksionet e gjeneralizuara**, perfagesojne reaksione sistematik, te zhvilluar pas injektimit endovenoz te nje antigeni (hormon, enzima, polisaharide, medikamente), ndaj te cilit organizmi ka qene me pare i sensibilizuar. Shembulli klasik eshte reaksioni anafilaktik nga penicilina, e cila brenda pak minutash shkakton te ashtuquajturin shock anafilaktik fatal. Reaksioni i gjeneralizuar mund te shfaqet dhe nga perdorimi i testeve te alergjise ne lekure, ku pak minuta pasi ka rene ne kontakt me allergenin shfaqen eritema, kruajtja e lekures, bulat seroze te ndjekura nga spazma e bronkiolave dhe laringut, dispnea, te vjella, krampe te barkut, diarreja dhe edema e laringut, te cilat ne se nuk nderhyhet energjitikisht, brenda nje ore, e cojne pacientin ne vdekje. Ne autopsine e ketyre pacientave shihet edeme e hemoragji e mushkerive, zgjerim i zemres se djathte, qe reflekton vazongushtimin masiv te vazave te mushkerive.

### **6. 3. 2. Hipersensibiliteti citotoksik ( tipi II ).**

Eshte reaksion mbindjeshmerie i ndermjetesuar nga antitrupe kunder antigeneve te pranishem ne membranen e qelizave, ose ne shtrojen ekstraqelizore.

Determinantet antigenike mund te jene intrinseke ne membranen qelizore, ose ne shtrojen ekstraqelizore, ose mund te marrin formen e nje antigeni ekzogen, si ndodh me metabolitet e ndonje medikamenti i perthithur nga siperfaqia qelizore, ose kur eshte depozituar ne brendesi te shtrojes nderqelizore. Ne te dy rastet, reaksioni i hipersensibilitetit eshte rezultat i lidhjes te antitrupave me antigenet e siperfaqes normale ose te alteruara. Ky tip reaksioni zhvillohet me nderhyrjen e tre mekanizmave antitropa - dependente:

**Citotoksiciteti i ndermjetesuar nga komplementi serik**, shkakton lizen direkte te qelizes, ose zhvillon lizen, pasi e ka opsonizuar qelizen. Ne rastin e pare antitrupe (IgM o IgG) reagojne me nje antigen te pranishem ne siperfaqen e qelizes dhe pasi aktivizojne sistemin e faktoreve te komplementit serik (C1, C4, C2, C3), se bashku formojne kompleksin e faktoreve te goditjes te membranes (C6-7-8-9), qe shkaterrojne e tresin shtresen e dyfishte fosfolipidike te saj. Ne rastin e dyte, antitrupe e opsonizojne qelizen dhe se bashku me fraksionin C3b te komplementit, qe fiksohet ne siperfaqe te qelizes, favorizojne fagocitimin e qelizes.

Hipersensibiliteti i tipit II intereson posacerisht qelizat hematike (eritrocitet, leukocitet), por antitrupe mund te drejtohen dhe kunder strukturave ekstraqeliz-



ore si p.sh kunder membranave bazale. Reaksioni citotoksik zhvillohet ne disa rrethana klinike, si ne reaksionin transfuzional nga mospajtushmeria e grupeve te gjakut, ku qelizat e donatorit reagojne me antitruapat autoktone te marresit; ne eritroblastozen fetale, ku kemi difference antigenike ndermjet nenes (Rh negativ) e fetusit (Rh pozitiv) dhe si rrjedhoje antitruapat materne (IgG) e kapercejne placenten dhe hyjne ne gjakun fetal, ku shkaktojne eritrocitet (hemoliza fetale); ne anemite hemolitike; ne agranulocitoza dhe ne trombocitopenine autoimmune, ku organizmi prodhon antitruapa kunder eritrociteve te veta, te cilat shkaktohen; ne reaksionet alergjike nga medikamentet, ku organizmi prodhon antitruapa, qe reagojne me medikamentin, qe mund te jete i perzier me nje antigen eritocitar.

Nje forme tjeter eshte demtimi qelizor, i ndermjetesuar nga antitruapat, qe nuk fiksojne komplementin, por kerkojne kooperimin e leukociteve. Ky proces eshte quajtur citotoksicitet qelizor i varur nga antitruapat: ADCC (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity). Qelizat targer, pasi vishen me antitruapa IgG me koncentrim te ulet, vriten nga qelizat e pasensibilizuara, te cilat kane receptoret Fc. Qelizat me receptore specifike per fragmentin Fc te veshura me antitruapa IgG, vriten nga qeliza vepruese, qe lidhin qelizat e shenjuara me ane te receptorit Fc dhe shkaktojne lize qelizore pa fagocitoze. Citotoksiciteti antitrup-dipendent i ndermjetesuar nga monociti, neutrofili, eozinofili dhe limfocitet NK, i vret qelizat targer me dy mekanizma qe veprojne ne menyre te pavarur:

- a. citotoksiciteti spontan i ndermjetesuar nga receptori per limfocitin NK, qe lidhet me antigenin siperfaqesor te qelizes ne shenje (qeliza tumorale);
- b. citotoksiciteti i qelizes ne shinjester, qe eshte e veshur me antitruapat IgG, vritet nga qelizat me receptore Fc per IgG, pra makrofaget dhe limfocite NK.

**Inflamacioni i ndermjetesuar nga komplementi dhe nga receptoret per fragmentin Fc.** Kur antitruapat depozitohen ekstraqelizore si p.sh mbi membranat bazale ose brenda ne shtroje, demtimet qe rrjedhin i dedikohen inflamacionit dhe jo fagocitozes dhe as lizes qelizore. Antitruapat e depozituara aktivizojne faktoret e komplementit, duke krijuar prodhime ndermjetesore si C5a (me pak C4a e C3a), te cilet rekrutojne leukocitet neutrofile e monocitet. Te njejtat qeliza i lidhin antitruapat e depozituara edhe nepermjet receptoreve per fragmentin Fc. Leukocitet e aktivizuar leshojne lende tretese, si enzima intermediare reaktive te oksigjenit, qe qojne ne demtime te strukturave perkatese. Kjo forme inflamacioni ndeshet ne disa semundje si glomerulonefritet, ne flakjen e transplantit etj.

**Disfunksioni qelizor i ndermjetesuar nga antitruapat.** Ne disa raste, antitruapat e drejtuar kunder receptoreve te siperfaqes, çrregullojne funksionin e qelizave, pa krijuar demtime qelizore ose pa inflamacion. Ne keto rrethana kemi si rezultat bashkeveprimin jocitotoksik te receptoreve te siperfaqes qelizore me antitruapat antireceptor. Kesoj ndodh ne semundjen mioastenia grave, ku dobësia muskulare zhvillohet nga ulja e transmetimit neuromuskular, per shkak te pranise se antitrupave kunder receptoreve per acetilkolinen, te cilet prishin funksionin normal te receptoreve. Ne semundjen e pemfigus vulgaris, antitruapat antidezmozome, i nderpresin lidhjet nderqelizore ne epiderme e shkaktojne formimin e fshikzave ne lekure. Ne semundjen Graves, antitruapat e drejtuara kunder receptoreve per hormonin stimulues te tiroides i pranishem ne tirocitet (TTH), i stimulon keto qeliza, duke shkaktuar semundjen e hipertiroidizmit.

### 6. 3. 3. Hipersensibiliteti i ndermjetesuar nga imunokomplekset (tipi III).

Ky tip reaksioni hipersensibiliteti krijohet nga komplekset imune antigen-antitrup, qe shkaktojne demtime indore, si rezultat i aktivizimit te mediatoreve serike e kryesisht sistemin e komplementit serik. Komplekset imune i demtojne



indet duke provokuar inflamacion, ne vendin ku do te depozitohen. KI jane makromolekula, qe formohen kur antitrupe dhe antigenet jane te pranishem ne fazen likuide e ne perqendrime optimale. Formimi i KI ndodh ne fazen e ekuivalences antitrupe-antigene. Pasi formohen, KI shperndahen ne organizem neper mjet rruges plazmatike, ose depozitohen ne inde. Reaksioni toksik zhvillohet dhe kur antigeni bashkohet me antitrupe ne qarkullim dhe me antitrupe ekstrasvaskulare, ku eshte i depozituar antigeni (imunokomplekse “in situ”).

Formimi i KI antigen-antitrupe ne qarkullimin e gjakut nuk eshte semundje, pasi ato formohen dhe gjate shume reaksioneve imunitare, pra eshte nje mekanizem normal, qe funksionon per te larguar antigenin.

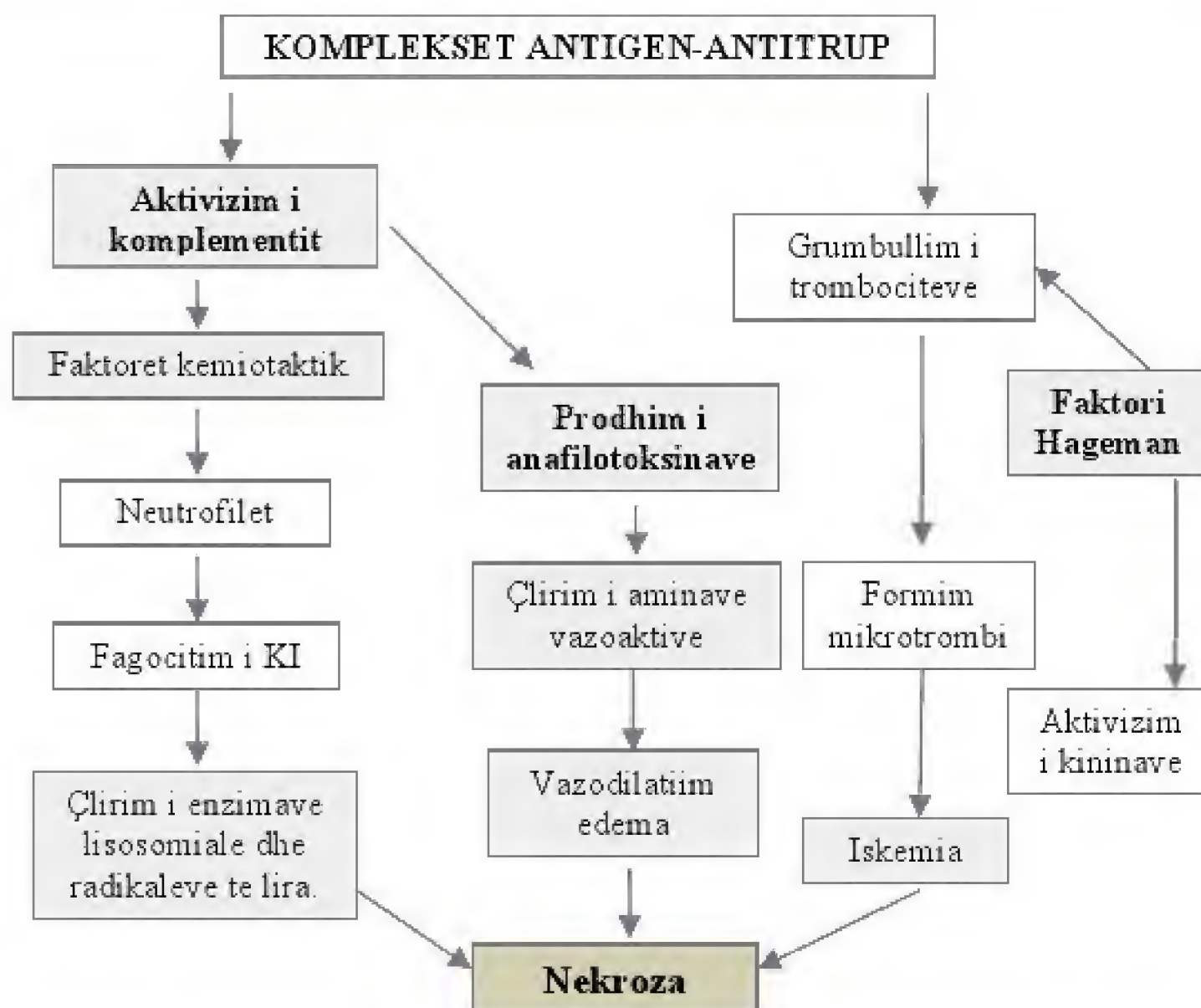


Fig. 6. 5. Skema e patogenezes te dëmtim indor nga komplekset imune.

Ekzistojne dy tipe antigenesh qe shkaktojne dëmtime me komplekset imune:

1. Antigene ekzogjene (proteine e huaj, bakterie, viruse etj);
2. Antigene endogjene, te prodhuar nga vete organizmi, qe jane ne sasi te vogla ne gjakun qarkullues, ose mund te jene te pranishem ne inde.

Formimi dhe depozitimi i KI varet nga rrethana e faktore te ndryshem si p.sh, natyra e antigenit, klase e antitrupeve te interesuara, raporti kuantitativ ndermjet molekulave te antigenit dhe antitrupeve, sasia e permasat e KI, modalitetet e levizjes ne rrjedhen e gjakut etj.

Formimi i komplekseve imune ndeshet ne tre rrethana qe jane:

- *Infeksione kronike*, qe krijojne infeksione persistente dhe te kufizuara, nder te cilet rikujtojmë semundjen e lepres, malarjen, ethen hemoragjike, hepatitin viral, endocarditin, infeksionet nga stafilokoket etj.
- *Patologjite autoimune*, pra kur sistemi imunitar e “njej” agjentin e vet (self) si te huaj dhe jep nje pergjigjie kundra “vetvetes”. Ne kete gjendje formohen kom-



plekse immune, qe hyjne ne qarkullimin e gjakut ku kapen nga eritrocitet ose nga fagocitet mononukleare, por kur formimi i KI e kapercen aftesine per t'u larguar nga sistemi imunitar, atehere shperndahen e depozitohen ne zonat ku nuk mund te kalojne. Ky depozitim provokon aktivizimin e faktoreve te komplementit, qe fiksohen duke shperthyer zinxhirin e perberesve te tije dhe te faktoreve te koagulimit (Fig. 6. 5). Patologjite autoimmune me KI jane te shumta, nder te cilet rendisim LES e artritin reumatoid etj. Formimi i KI ndodh dhe gjate inhalimit te lendeve antigenike, qe takohen ne dy rrethana tipike:

- a. semundja e rritsave te pellumbave (inhalimi i aktinomiceteve).
- b. ne semundjen e fshatarit (korrësit e barit).

Semundjet e ndermjetesuara nga komplekset immune mund te jene te gjeneraliizuara (semundja akute dhe semundja kronike e serumit), ose te lokalizuara, ku interesojne organe te vecante: veshkat (glomerulonefriti), artikulacionet (artriti), ose vazat e vogla te lekures (reaksioni lokal i Arthus).

#### **Semundjet sistemike nga imunokomplekset.**

Jane afeksione sistemike, te shkaktuar nga komplekset immune antigen-antitrop te tretshem, qe formohen dhe qarkullojne ne gjak, pas injektimit ne sasi te madhe te serumit heterolog, i perdorur per imunizimin pasiv, per cka Pirquet e Schick (1951) e quajten semundja e serumit, me ecure akute ose kronike.

**Semundja akute e serumit.** Eshte prototipi i patologjive sistemike e shkaktuar nga komplekset immune. Aktualisht kjo semundje ndeshet ne rrethana te ndryshme klinike. Nje studim konfirmoj se ne pacienta, qe u ishte injektuar globulina antitumorale e kalit per te kuruar anemine aplastike, ne shumicen prej tyre u zhvillua semundja akute e serumit. Klinikisht pacientet manifestojne edema, urtikarie, ethe, limfadenopati te gjeneralizuar, artrite, vaskulite e glomerulonefrite.

Eksperimentalisht, semundja akute e serumit zhvillohet pasi i injektohet kafshes nje doze e madhe proteine heterologe dhe pas 8-14 ditesh, shfaqen shenjat klinike te semundjes. Patogjeneza e semundjes akute te serumit zhvillohet ne tre faza ne vazhdimesi:

- a. Formimi ne gjakun qarkullues i komplekseve immune antigen – antitrop.
- b. Depozitimi i komplekseve immune ne inde.
- c. Reaksioni inflamator ne territoret ku depozitohen komplekset immune antigen-antitrop.

Ne javen e pare pas injektimit, kafsha eksperimentale nuk shpreh shenja klinike dhe pse ne gjakun qarkullues eshte i pranishem antigeni i lire. Pas hyrjes se antigenit ne organizem, nga nderveprimi i tij me qelizat imunokompetente, ne serumin e kafsheve shfaqen antitropat. Rreth dites se 5<sup>o</sup> organizmi rit prodhimin e antitropave, qe lidhin antigenin, e formojne komplekse te vegjel antigen – antitrop me teprice antigeni.

Ne fazen e 2<sup>o</sup> (dita 8 - 14), KI qarkullues, depozitohen ne vazat e vogla te organeve dhe ne vazhdim te depozitimit masiv e te pershepuar ne inde, shfaqen shenjat klinike (faza e 3<sup>o</sup>), qe shprehin demtime inflamatore ne zemer, ne vazat e gjakut, ne artikulacione e ne veshka. Ende nuk eshte plotesisht i qarte mekanizmi i depozitimit te KI, qe shkakton semundjen e serumit, por mendohet se nderhyjne disa faktore themelor nder te cilet mund te rendisim:

- *Dimensionet e komplekseve immune.* KI me dimensione te medha te formuara me teprice antitropash, largohen shpejt nga qarkullimi pasi fagocitohen nga makrofaget e per rrjedhoje nuk jane patogjene, ndersa KI me peshe molekulare te vogel ose mesatare, te formuar me teprice antigeni, te cilet qarkullojne per kohe te gjate dhe qe lidhen ne menyre te ploget me qelizat makrofagale, jane pikerisht komplekset patogjene. Dhe pse sistemi i fagociteve mononuklear normalisht kry-



en funksionet e eleminimit të KI qarkulluese, në rastin e *mibingarkeses ose nga keqfunksionimi* i këtij sistemi, rritet mundësia, që KI të mbeten qarkulluese dhe me pas të depozitohen në inde.

- Në mekanizmin e depozitimit të KI, merren në konsideratë dhe faktore të tjere si ngarkesa elektrike e KI (anionike o kationike), valenca e antigenit, grykesia e antittrupave ndaj antigeneve, pelqyshmëria e antigenit për perberes të ndryshëm indorë, struktura tridimensionale e KI, faktoret hemodinamike etj, që ndikojnë në depozitim të tyre në inde, ku ndësisht një varg reaksionesh, të zhvilluara në mënyrë individuale ose në kompleks. Prania në qelizat glomerulare dhe në pleksin korioid, në artikulacione, në lekure, në serozat etj, të receptoreve për C3b dhe Fc, është një rrethësi lokale favorizuese për lokalizimin e KI qarkullues mbi keto struktura. Kur KI e braktisin mikroqarkullimin, depozitohen në faqen e brendshme, ose të jashtme të membranës së parit vaskular. Kur antittrupat anti IgE të nxitura nga antigeni lidhen me bazofilet qarkullues, atëherë këta të fundit çlirojnë faktorin PAF (agregon trombocitet dhe formon trombin), por çliron dhe amina vazoaftive (serotonina, histamina), që veprojnë mbi qelizat endoteliale, të cilat zgjerojnë spaciumin interqelizor, pra rrisin permeabilitetin dhe i lejojnë KI të hyjnë në parit të vazës dhe të depozitohen në membranën bazale. Ky fenomen zhvillohet si reaksion anafilaktik i tipit të 1° “në miniature” dhe në terrenin e reaksionit të tipit të 3° (shfaqet 10 ditë pas hyrjes së antigenit).

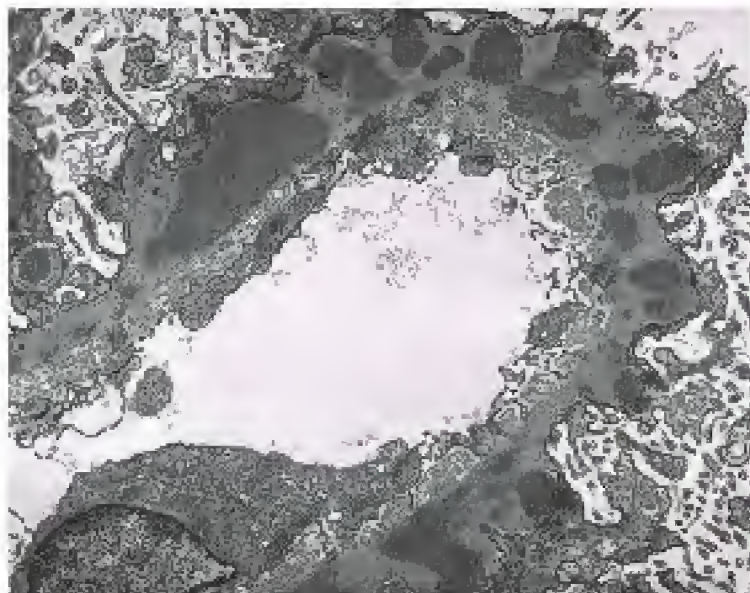


Fig. 6. 6. Depot e komplekseve imune në faqen e jashtme të membranës bazale glomerulare.

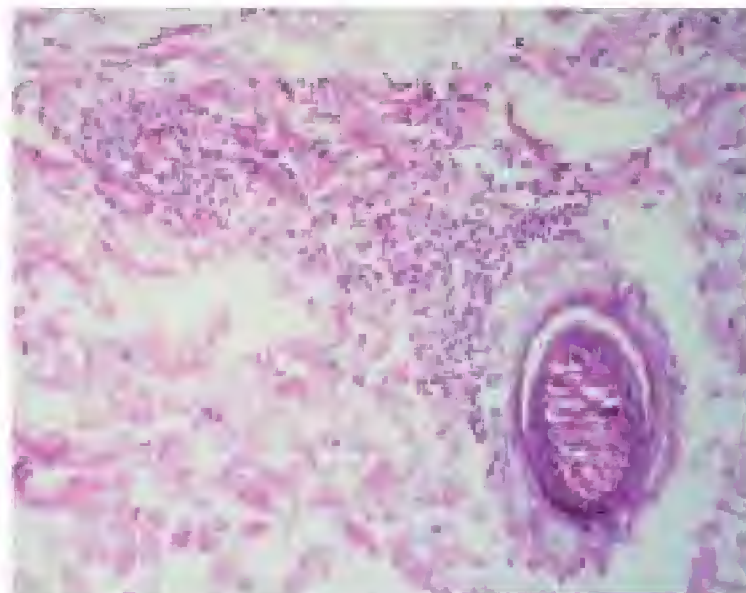


Fig. 6. 7. Fenomeni Arthus. Nekroza fibrinoide e parit vaskular dhe trombi.

Pasi depozitohen në inde, KI ndësisht reaksione inflamatore akute, të shprehur klinikisht me ethe, urtikarie, artralgi, me zmadhim limfonodesh dhe proteinuri. Elementi qendror i këtij mekanizmi është aktivizimi dhe zberthimi i faktoreve të komplementit serik dhe i mediatoreve biologjik aktive. Roli i faktoreve të komplementit me efekte proinflamatorë i dedikohet:

- çlirimit të C3b, një opsonine, që nxit fagocitozën e mikroorganizmave e të detritit qelizor;
- prodhimin e faktoreve kemiotaktik (C5, C5b, C6, C7), që drejtojnë “in situ” migrimin e leukociteve polimorfonukleare dhe të monociteve;
- çlirimin e faktoreve anafilaktik (C3a, C5a): rrisin permeabilitetin vaskular dhe tkurrin muskulaturën e lemuar.
- formimin e komplekseve të sulmit (C6, C7, C8, C9), që godasin e demtojnë membranën e qelizave dhe membranën bazale të indeve duke shkaktuar tretjen e strukturave membranore.

Fagocitimi i komplekseve antigen–antitrup nga leukocitet, provokon çlirimin e lendeve të tjera pro-inflamatore si prostaglandinat, peptidet me efekt vazodilata-



tor e kemiotaktik, enzima lizozomiale (proteazat, që trësin membranën bazale, kolagenin, elastinen dhe kartilagon). Dëmtimi i ndor në reaksionet e hipersensibilitetit ndërmjetësohet dhe nga radikalet e lira të  $O_2$  të prodhuara nga neutrofilet e aktivizuara. Antitrukat e afte për të krijuar dëmtime të ndor janë IgG e IgM, ato që fiksojnë komplimentin, por dhe IgA mund të aktivizojë komplimentin me rrugën alternative (C3). Nderhyrja e faktoreve të komplimentit serik në patogenezën e dëmtimeve të ndor provohet në fazën aktive të sëmundjes, ku rezultojnë harxhimi i faktoreve të tijë, i shprehur me gjendje hypokomplementemie serike.

**Morfologjia.** Depozitimi i KI dhe i faktoreve të komplimentit serik manifestohet me dëmtime të tipit të vaskulitit akut, i shprehur me nekroze akute fibrinoide dhe eksudat intensiv neutrofilesh në trashësinë e parët të vazës, duke realizuar një kuader të ngjashëm, me atë që shihet në poliarteritin nodoz. Indi nekrotik dhe depozitat e imunokomplekseve, të plotësuar dhe me proteina plazmatike, krijojnë një depozitë eozinofile, që fshihet në detajet qelizore të vendosura poshtë saj, duke krijuar nekroze fibrinoide. Depot e komplekseve imune në glomerula, në mesin përifer të qelizave mesangiale dhe endoteliale, krijojnë edeme, eksudat neutrofilesh dhe grumbullim të monociteve.

**Sëmundja kronike e serumit,** zhvillohet gjatë ekspozimit të zgjatur e të përsëritur të organizmit ndaj një antigeni, i cili në mënyrë të vazhdueshme formimin e antitrupeve specifike. Pra, për zhvillimin e sëmundjes kronike është e nevojshme antigenemia e vazhdueshme dhe formimi i KI me tepër antigeni, që depozitohen në shtratin e mikroqarkullimit. Modeli tipik i sëmundjes kronike të serumit janë Lupusi eritematos dhe glomerulonefritet kronike, ku depozitimet e KI (Fig. 6. 6) dhe të faktoreve të komplimentit serik, janë të përqendruara për gjatë membranës bazale glomerulare dhe në mjedisin mezangial.

#### **Sëmundja nga imunokomplekset e lokalizuara.**

Sëmundja nga komplekset imune mund të jetë dhe lokale, e njohur si reaksioni i Arthus (1903), e cila manifestohet morfologjikisht me nekroze të kufizuara, si rezultat i vaskulitit akut të zhvilluar nga KI të depozituara në nivelin e lëkurës. Reaksioni i Arthus provokohet eksperimentalisht gjatë injektimit të përsëritur të antigenit në lëkurën e një kafshë, që më parë ka qenë e immunizuar, pra që i kishte të pranishëm antitrukat qarkullues kundër këtij antigeni. Prania me tepër e antitrupeve dhe depërtimi gradual i antigenit në parët të vazës, formojnë komplekse imune të mëdha, që precipitojnë në vend, duke shpërthyer një reaksion inflamator, të shprehur me vaskulit akut dhe nekroze të parëve të vazave.

Reaksioni i Arthus zhvillohet brenda disa orëve dhe arrijë kulmin e shprehjes në periudhën 4 - 12 orë pas injektimit të antigenit, ku morfologjikisht manifestohet si një vater edematoze, me zonë hemoragjike e nekroze, më tej dhe me formim ulçeracionesh. Ekzaminimet me imunofluoreshencë, vërtetojnë se depot e KI shoqërohen me faktoret e komplimentit, me imunoglobulina dhe me fibrinogjen, që precipitojnë në parët e vazave të vogla, sidomos të venulave.

Në mikroskop optik depozitat vaskulare paraqiten në trajtë mase eozinofile, që maskojnë strukturat qelizore fqinje, duke krijuar dëmtimet tipike të nekrozës fibrinoide të parët të lënduar (Fig. 6. 7), e cila rrethohet nga leukocite polimorfonukleare, që më pas fagocitojnë KI, që shkrihen nga hidrolaza.

Ekzaminimi në mikroskop elektronik i indeve të marra në kafshë të immunizuara me ferritinë, kanë konfirmuar se komplekset ferritin-antitrupe, precipitojnë subendoteliale (ndërmjet qelizave endoteliale e membranës bazale të vazave të vogla), ku shprehen në trajtë materiali granular elektrondens. Këto dëmtime vaskulare bashkëshoqërohen me tromboza, që çojnë në çarje të parët të vazës dhe me shfaqjen e hemoragjive lokale.



#### 6.3.4. Hipersensibiliteti i ndërmjetësuar nga qelizat (tipi IV).

Eshte forme hipersensibiliteti e ndërmjetësuar nga limfocitet T, te cilat paraprakisht ishin te sensibilizuara ne menyre specifike nga antigenet. Realizohet duke implikuar dy tipe reaksionesh:

- a. hipersensibiliteti i vonuar i ndërmjetësuar nga limfocite T CD4+;
- b. citotoksiciteti qelizor i ndërmjetësuar nga limfocitet T CD8+.

Hipersensibiliteti i ndërmjetësuar nga qelizat, eshte menyra me e rendesishme e pergjigjies imunitare ndaj mikroorganizmave intraqelizore (mykobakteri i tuberkulozit, viruset, myku, protozoaret e parazitet). Dermatiti i kontaktit i provokuar nga lendet kimike dhe reaksioni i flakjes se transplantit, jane shembuj te tjere te hipersensibilitetit te tipit IV. Pra, reaksioni i tipit IV nuk varet nga antitruapat qar-kullues, por ndërmjetësohet nga limfocitet T te sensibilizuara, te cilet me ane te receptoreve specifike, e lidhin antigenin e injektuar duke provokuar reaksione inflamatore e nekrotike, si ato qe shihen ne semundjen e tuberkulozit etj.

**Hipersensibiliteti i vonuar, i ndërmjetësuar nga limfocite T CD4.** Forma klasike eshte reaksioni i tuberkulines (injektimi intradermik i tuberkulines, nje perberes proteikolipopolisaharidik i bacilit te tuberkulozit), qe perdoret per te verifikuar ne se nje subjekt eshte, ose jo i semure me TBC. Kur kjo "prove" behet ne individa, qe paraprakisht jane sensibilizuar nga antigenet e bacilit te TBC. Ne keto raste, ne piken e injektimit te tuberkulines ne lekure, pas 12 oresh, shihet nje vater hiperemie dhe nje fortesim indor, qe arrihet maksimumin e shprehjes pas 24 ose 72 ore dhe qe me pas zhdukhet ngadale. Individet teper te ndjeshem, ne piken e injektimit kane nje vater nekroze.

Substrati morfologjik baze, shprehet me grumbullim te qelizave mononukleare dhe te nje numuri te vogel bazofiles, ku ne varesi te intensitetit te reaksionit e te nekrozes, vijne dhe polimorfonuklearet, qe se bashku vendosen rreth venulave, ne trajten e nje kellefi perivaskular nen lekure.

Ne vatren e reaksionit te hipersensibilitetit te vonuar, demtim i qendrueshem eshte rritja e permeabilitetit vaskular, qe fillon 4 - 6 ore pas injektimit te antigenit, me maksimumin e shprehjes pas 12 - 24 ore. Lokalisht ndodh rrjedhje e fibrines dhe edeme e indit, qe krijojn fortesimin e kesaj vatre, e cila mund te parandalohet ne se injektohen antikoagulante. Ne rastet kur antigenet jane te qendrueshem e te padegradueshem, atehere infiltrati i mononukleareve, qe zgjat 2 - 3 jave dhe i shnderron keto demtime ne granulome.

Reaksioni i hipersensibilitetit te vonuar provokohet nga limfocitet TCD4+ (helper) te sensibilizuara, qe arrijne ne kontaktin e pare me antigenin (hyrja ne organizem i bacilit te TBC). Keto limfocite TCD4+ te memories mbeten ne qar-kullim per kohe te gjate, shpesh dhe me vite. Ne rastin kur individi bie perseri ne kontakt me antigenin specifik (injektimi i tuberkulines), limfocitet T te memories nxiten e fillojne te ndahen duke çliruar limfokina, qe fuqizojne pergjigjen inflamatore dhe rekrutojne qelizat inflamatore te aktivizuara "in situ".

Ne reaksionin e hipersensibilitetit te vonuar, luajne rol dhe limfokinat, nder te cilat me te rendesishme jane ato qe nxisin grumbullim dhe aktivizim te makrofageve ne vatren inflamatore, te cilet shpesh pesojne proçese transformimi morfologjik, duke marre formen e qelizave epiteloide, si ato qe formojne granulomen tuberkulare, ose shnderrohen ne histiocyte si ndodh ne semundjen e lepres. Cito-kinat me kryesore, qe implikohen ne keto proçese jane:

- *Faktori frenues i makrofageve* (MIF). Prodhohet nga qelizat T, pas veprimit me antigene dhe me mitogene poliklonale specifike si konkanavalina A.
- *Interferoni-γ*. Perfaqeson nje familje molekulash, me cilesi potente immunomodulatore, i prodhuar nga limfociti T i sensibilizuar, qe eshte kimikisht i ndryshem



nga interferoni alfa e beta te krijuar nga viruset. Përveç efektit antiviral  $\text{INF-}\gamma$  mund të aktivizojë makrofaget e kesisoj ndikon në rritjen e aftësisë së tyre për të vrarë qelizat tumorale dhe mikroorganizmat intraqelizore (viruset, bakteriet).

- *Faktoret kemiotaktike*. Gjate reaksionit të hipersensibilitetit të vonuar, janë të pranishme faktore kemiotaktik të ndryshëm, të cilët ndahen në tre grupe: a. C-X-C kemiokinat; b. C-C-kemiokinat për monocitet, ku me i rendesishmi është MCP (Monocyte Chemotactic Protein), M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), MIP (Macrophage Inflammatory Proteina, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ); c. C-kemoikinat (limfotaktina) me aktivitet kemiotaktik për monocitet dhe për limfocitet T, për qelizat dendritike, për qelizat NK, limfocitet B, për bazofile dhe eozinofile.

- *Interleukina-12 (IL-12)*, prodhohet nga makrofaget dhe nga qelizat dendritike, me rol përcaktues në nxitjen e përgjigjës TH1 dhe për rrjedhojë në zhvillimin e hipersensibilitetit të vonuar. Në takimin e parë me mikrobin, makrofagu apo qeliza dendritike, që prezantojnë antigenet, do të sekretojnë IL-12, e cila përcakton diferencimin e qelizës T helper native CD4<sup>+</sup> në qelizë TH1. IL-12 është nxitëse e fuqishme e prodhimit të  $\text{INF-}\gamma$  nga qelizat T dhe nga qelizat Natyral Killer. Nga ana tjetër  $\text{INF-}\gamma$  ndikon dhe në diferencimin e qelizës TH1.

- *Interleukina 2 (IL-2)*, emërtohet faktori i rritjes të limfociteve T. Kjo citokine prodhohet nga vete limfociti T, pasi aktivizohet nga antigeni dhe vepron duke nxitur proliferimin autokrin e parakrin të limfociteve T, që grumbullohen në vatrën e hipersensibilitetit të tipit IV.

- *Limfokinat e tjera*. Janë identifikuar 15 unitete, të cilat emërohen në baze të numrit rendor serial (IL-1, IL-2, 3, 4 ... IL-15, ku përfshihen limfotoksinat, që vrasin qelizat tumorale "in vitro" dhe faktoret që rrisin permeabilitetin vaskular).

- *TNF dhe limfotoksina*, janë dy citokina me efekt mbi qelizat endoteliale, ku krijojnë: shtim të prodhimit të NO e të prostaciklines, që shkaktojnë vazodilatim dhe rritje të fluksit hematik; rrisin shprehjen e P-E-selektinës (molekula e adezionit), e cila ngjitet limfocitin dhe monocitin qarkullues me qelizën endoteliale; nxit qëllimin e faktoreve kemiotaktike me peshe të vogël molekulare si p.sh IL-8, që favorizon kalimin e limfocitit e të monocitit në vatrën e dëmtuar.

- *Transfer factor*. Në vitin 1997 u verifikua se Tfr (Trasferin Receptor), është një proteinë, që ka aftësi të transferojë sensibilitetin e tuberkulines dhe në individë që nuk janë të sensibilizuar, duke u bërë përgjegjës për reaksione falsopozitive.

#### ***Citotoksiciteti i ndërmjetësuar nga qelizat TCD8.***

Në këtë tip të hipersensibilitetit të tipit IV, aktivizohen limfocitet TCD8 të sensibilizuara, të cilat i vrasin qelizat e shenjuara, që lidhin antigenin, për çka këto qeliza efektore emërtohen citotoksike (CTLs). Në përgjigjet ndaj disa antigeneve, përfshi dhe ndaj qelizave të infektuar nga viruset, ndaj qelizave tumorale dhe ndaj indeve të papajtueshëm (transplanti i organeve), sistemi imunitar reagon me anë të qelizave TCD8<sup>+</sup>. Procesi i tretjes qelizore të ndërmjetësuar nga CTL fillon me njohjen e antigenit sipërfaqësor nga receptoret e qelizës citotoksike. Në këtë proces, qeliza CTL lidhet me etje të madhe dhe në mënyrë specifike me qelizën target dhe i leshon asaj sinjale vdekjeprurës. Është konfirmuar ndërhyrja e tre mekanizmave të citotoksicitetit nga qeliza T:

- *Formimi i poreve në membranën e qelizave target*, është proces, që ndiqet nga një ndryshim i permeabilitetit, që progreson duke e çuar qelizën në vdekje nga çrregullimet osmotike. Granulat citoplazmike të qelizave CTL, përmbajnë *perforina* (proteina), që ndërhyne, duke formuar pore në membranën qelizore, por përmbajnë dhe *citolizina*, që vepron duke e shkrirë membranën. Të dyja këto proteina, lidhen me membranën e qelizës së shenjuar, ku krijojnë dëmtime të ngjashme me ato të formuara nga komplekset e atakut të komplementit serik në



membranat bazale. Keto procese shoqerohen me çlirin e vargut të mediatoresve që mbishtohen në dendtimet e membranës si: molekulat aktive TNF- $\beta$  (limfotoksina), që e dendtojnë direkt membranën; enzimën proteolitike (serinesteraza), që dendtojnë membranën si me veprim direkt dhe duke aktivizuar prekursorët e molekulave të tjera citotoksike.

Reaksione hipersensibiliteti	Tipi I	Tipi II	Tipi III	Tipi IV
Sinonimet	Anafilaksia (tipi imediat)	Citotoksik (i varur nga antitrukat)	Imunokomplekse	Qeliza-mediat
Koha e shperthimit	Disa sekonda ose minuta	Disa ore ose disa dite	Disa ore ose disa dite	2 – 3 dite
Specifiteti imun	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Qelizat T
Mediatorët kimikë të dendimit indorë dhe inflamacioni	Prodhimet vazomotorë aktive të mastocit/bazofil histamina, derivat të acidit arakidonik	Komplementi serik	Perberesit citolitik, kemiotaktik dhe vazomotorë të komplementit serik	Limfokinat dhe monokinat
Patologjia qelizore	Grumbullim i neutrofileve, eozinofileve, tkurrje e muskulatës së lëmuar	Fagocitoza, shkrirje e qelizave target, disfunksion i receptoreve	Grumbullim i neutrofileve dhe makrofageve, çlirim i enzimave lizozomiale	Limfocite, makrofage, formim i granulomave
Shembuj klinikë	Anafilaksia, çrregullimet atopike (riniti alergjik, etheja e barit, astma bronkiale, dermatiti atopik), urtikaria.	Anemia hemolitike, anemia nga reaksioni i transfuzionit, imunotrombocitopenia, sindroma Goodpasture, miastenia grave, sëmundja Graves.	LES, glomerulonefriti me imunokomplekse, endocarditi subakut bakterial, sëmundja e serumit.	Sëmundjet granulomat (TBC, lepra, dermatiti i kontakt, Tyroiditi Hashimoto, diabeti i sheqerit 1°.

Fig. 6. 8. Karakteristikat e reaksioneve të hipersensibilitetit

- *Citoliza*: qelizat T citolitike kanë aftësi të njohin qeliza, që shprehin antigenin dhe i shkrin ato në mënyrë tepër specifike, kështu që nuk i prek qelizat e pafajshme fqinje. Ky proces i citolizës përfshin qelizat e infektuar me viruse, para se të kompletëtohet replikimi viral, atëherë i eliminon e kështu shpesh infeksionin.

Krahas aftësive për të vrarë qelizat e shenjura, limfocitet citotoksikë CD8+ çlirojnë dhe citokina si INF- $\gamma$ , që frenon replikimin viral. Shumë peptide tumor-shoqeruese, në sipërfaqen e qelizave neoplazike, i tërheqin që qelizat citotoksike, të cilat implikohen në vrasjen e qelizave neoplazike. Nga ana tjetër, ligandi Fas i shprehur në membranën e CTL, lidhet me molekulën Fas, e pranishme mbi qelizat e shenjura dhe nga ky ndërveprim, qeliza vdes me procesin e apoptozës.

#### 6.4. SËMUNDJET E SISTEMIT IMUNITAR.

Dendtimet indorë, të shkaktuara nga veprimi i antigenit, i antitrupeve, i komplekseve imune dhe reaksionet e ndjeshmerisë nga antigeni, janë të shumëllojshme, të ndërlukuara dhe në tërësi të tyre zhvillojnë një grup të konsiderueshëm



semundjesh imunitare. Ngjashmeria ndermjet demtimeve indore te krijuara ne kafshe (ne modele eksperimentale), me demtimet qe zhvillohen ne njerez, kane sqaruar shume aspekte baze, qe karakterizojne imunopatologjine humane, e cila perfaqeson nje disipline shkencore, qe po kontribuon ne menyre dinjitoze ne diagnozen dhe sherimin semundjeve me origjine imunitare. Immunologjia bashkekohore ka ndihmuar ne zgjidhjen e problemeve, qe ka nxjerre dhe kirurgjia e transplantit te indeve dhe te organeve.

#### 6. 4. 1. Flakja e transplantit.

Teknikat kirurgjikale te transplantit te organeve, prej kohesh jane perfeksionuar dhe aplikohen me sukses per zevendesimin e organeve me demtime te renda dhe qe rrezikojne jeten e te semurit, por mbetet e pazgjidhur perfundimisht, aftesia e organizmit te bujtesit te pranoje ne menyre te perhereshme organin e dhuruar. Aktualisht, ky eshte preokupacioni qendror i imunologjise moderne, qe kerkon te mbroje organin e dhuruar, qe te pranohet nga bujtesi dhe te shmanget reaksioni i padeshirueshem i flakjes te sharteses.

##### **Mekanizmi imunitar i flakjes te transplantit.**

Flakja e organit te transplantuar lidhet me aftesine e organizmit te bujtesit te njohi perkatesine e indit te huaj dhe te organit te shartuar. Tek njeriu, antigenet pergjegjes te flakjes se transplantit jane te sistemit HLA, kesisoj te dy subjektet (perjashto binjaket identike), shprehin proteina HLA te ndryshme. Pra, procesi i flakjes, perfaqeson nje fenomen imunitar, qe zhvillohet si nga imuniteti qeliza - mediate dhe nga ai i ndermjetesuar nga antitruapat qarkullues. Eshte verifikuar se kontributi i ketyre dy mekanizmave eshte i ndryshem, ne varesi te tipit te organit te transplantuar, çka percakton dhe tipin e demtimeve ne kete terren.

**Flakja e ndermjetesuar nga qelizat T.** Eshte mekanizem i vertetuar si ne kafshe dhe te njeriu, ku flakja e organit ndodh pas 10-14 ditesh, si rezultat i reaksionit imunitar qelizo-mediat. Ardhja e CTL CD8+ si pergjigjie ndaj organit te huaj te transplantuar, qe eshte HLA i papajtueshem, fillon kur limfocitet takojne antigenet mbi siperfaqen e qelizave te huaja. Takimi i tyre zhvillohet direkt ne organin e transplantuar, ose pasi antigenet e dhuruesit shkeputen e arrijne limfonodet rajonale. Mendohet se qelizat limfoide te dhuruesit (limfocitet kalimtare) dhe qelizat dendritike te organit, jane imunogenet me te rendesishem, te pasura me antigene te klases se I e II te sistemit MCH, qe shprehin dhe molekula stimuluese si B7. Qelizat T helper CD8+, nxiten te proliferojne, pasi jane njohur nga antigenet specifike te klases se II. Ne te njejten kohe, prekursorët e CTL, si CD8+ (qelizat T prekiller), qe permbajne receptoret per antigenet HLA te klases I, diferencohen ne qeliza CTL mature. Ne kete proces perfshihet bashkeveprimi i qelizave qe prezantojne antigenin, si nenpopullatat e qelizave T dhe citokinat IL-1 e IL-2. Ne keto rrethana, qelizat CTL sapo shfaqen, nisin shkrirjen e organit te shartuar.

Krahas qelizave CTLs, gjenerojne dhe qeliza T CD4+, qe çlirojnë limfokinat, njelloj si ne reaksionet e hipersensibilitetit IV. Prania e limfokinave rrit permeabilitetin vaskular dhe grumbullimin e mononukleareve (limfocitet dhe makrofaget), qe se bashku veprojnë duke shkaktuar demtime mikrovaskulare, iskemi dhe shkaterim te organit te transplantuar. Edhe proteina B7, e shprehur ne qelizat dendritike prezantuese te antigenit, njihet nga receptoret (CD28 e CDL-4), qe jane te shprehur ne limfocitet T te bujtesit. Ne se mungojne sinjalet stimuluese, atehere limfocitet T efektore, do te pesojnë apoptozen ose tolerancen, ne vend qe te zhvillojnë nje pergjigjie imunitare.

**Flakja e mediatuar nga antitruapat.** Eshte tipike ne flakjen e veshkes se transplantuar, ku zhvillohet me dy mekanizma:



- *Me antitrupa qarkullues te paraformuar.* Ndodh ne individa qe kane te pranimshem antitrupe kunder veshkes se huaj, para se te bente transplantin, si ndodh ne persona, qe kane kryer me pare transfuzione gjaku, ose kane kaluar infeksione nga bakterie dhe viruse, me antigene siperfaqesore me veprim te kryqezuar me HLA. Ne keto raste, flakja e menjehershme e transplantit provokohet nga fiksimi i antitrupave qarkulluese te bujtesit ne shtratin vaskular te organit te dhuruar (antitrupe kunder antigeneve HLA ose kunder antigeneve te grupeve te gjakut).

- *Ne bujtesit qe jane te pasensibilizuar nga antigenet e indit te transplantuar.* Eekspozimi me antigenet HLA te klases se I dhe te II te dhuruesit, nxit formimin e antitrupave, te cilet provokojne demtime indore me mekanizma te ndryshem, si me citotoksicitet komplemento-dipendent, me ane te citolizes antitrup-dipendent, ose qeliza-mediate, ose nepermjet depozitimit te komplekseve antigen-antitrup ne organin e transplantuar.

Objekti fillestar i goditjes nga antitrupe jane vazat e gjakut te organit te dhuruar, fakt qe verifikohet ne veshkat e flakura, ku ne ekzaminim histopatologjik, konstatohen fenomenet e vaskulitit.

#### **Morfologjia e reaksionit te flakjes.**

Ne baze te intensitetit te zhvillimit, te morfologjise e te mekanizmave te implikuara, reaksioni i flakjes eshte klasifikuar ne hiperakut, akut dhe kronik. Per te kuptuar zhvillimin e reaksionit te flakjes, po pershkruajme morfologjine e veshkes se transplantuar, e flakur nga bujtesi si e papajtueshme, nderkohe qe, demtime te ngjashme shihen dhe ne organe te tjera te transplantuara.

*Flakja hiperakute,* ndodh kur bujtesi ka te pranishme antitrupa qarkullues te paraformuar, te drejtuar kunder antigeneve specifik te veshkes se dhuruar. Flakja kryhet brenda pak minuta, ose brenda disa oreve dhe rralle here pas 1-2 ditesh nga momenti i lidhjes te organit te dhuruar, fakt qe verifikohet nga kirurgu, sapo kryen anastomozat me enet e gjakut. Veshka me flakje hiperakute behet cianotike, e flashket dhe sekretion vetem disa pika urine hemoragjike.

Mikroskopikisht shihen demtimet klasike te fenomenit Arthus. Ne oren e pare gjejme leukocyte neutrofile te shumte ne endotelin arteriolar, ne kapilaret glomerular dhe peritubular, grumbullime trombocitare dhe prani trombesh. Me tekniken e imunofluoreshences jane verifikuar depozita te KI dhe te faktoreve te komplementit serik ne paretet e vazave. Ne mikroskopin elektronik shihen depozita elektrondense nen membranat dhe demtime te endotelit vaskular.

Keto demtime te hereshme flasin per reaksion antigen-antitrup ne nivelin e endotelit vaskular, te cilet ne oret e me pasme behen intensive dhe difuze, glomerulat pesojne tromboze kapilare, madje shfaqet nekroze fibrinoide ne paretet e vazave arteriolare. Ne keto rrethana, kortikalia veshkore peson nekroze, cka dikton heqjen e detyrueshme te organit te transplantuar.

*Flakja akute,* ndodh disa dite pasi eshte kryer transplantimi dhe kur subjekti bujtes nuk eshte trajtuar me medikamente imunosupresor, ose mund te ndodhi disa muaj ose disa vite pasi eshte nderprere mjekimi. Ne flakjen akute te veshkes marrin pjese si reaksionet e ndermjetesuar nga antitrupe dhe ato nga imuniteti qeliza-mediate.

Mikroskopikisht, demtimet e provokuara nga sistemi humoral shprehen me vaskulite, ndersa ato te ndermjetesuara nga imuniteti qelizor me infiltrate intersticiale qelizash mononukleare ku mbizoterojne limfocitet e mesem e te vegjel e ndonje limfocit i madh i "transformuar", me citoplazem te gjere bazofile dhe me berthame vezikuloze.

Flakja e veshkes me reaksionin qeliza-mediate, ndodh ne muajt e pare pas transplantimit dhe shprehet me shenjat klinike te insuficiences veshkore. Morfo-



logjikisht në ngjyrimin me peroksidaze të indeve të veshkës, janë evidencuar si limfocitet CD4<sup>+</sup> ashtu dhe CD8<sup>+</sup> dhe në shumicën e rasteve është gjetur prania e receptoreve për IL-2 në sipërfaqen e qelizave T aktive. Kapilaret glomerular dhe ato peritubular, kanë sasi të madhe qelizash monukleare, që mund të pushtojnë dhe tubujt, duke krijuar nekroze tubulare fokale. Në reaksionin e flakjes qelizomediat dhe në mungesë vaskuliti, i sëmurë i përgjigjet mjekimit me imunosupresor dhe transplant mund të mbijetojë.

Vaskuliti në reaksionet e flakjes me ndermjetesinë e antitrupave, verifikohet në muajt e parë pas transplantit, ose në rastet kur ndërpritet terapia me imunosupresor. Këta pacienta vuajnë nga ndërprerja e menjehershme dhe e qëndrueshme e funksionit veshkës, që nuk përgjigjet ndaj mjekimit me imunosupresore.

Në ekzaminimin mikroskopik të veshkës së flakur, shihet arteriti nekrotizant (nekroze e qelizave endoteliale), infiltrate neutrofilesh, depo imunoglobulinash dhe të faktoreve të komplementit serik e të fibrinës, që ndërlikohen me formim trombesh. Këto dëmtime mund të marrin ecuri të rënde, të shprehura me nekroze difuze të glomerulave dhe nekroza të arterieve kortikale, me pasoja infarktit të kores së veshkave. Shpesh, dëmtimet janë të karakterit të vaskulitit subakut, që ndeshet në muajt e parë pas transplantit, i prezantuar me dëmtime tipike në intimen e vazave, e cila trashet, nga kushinetat e formuara nga proliferimi i fibroblasteve, mioцитеve e makrofageve, që çojnë në bllokimin e lumenit vaskular.

**Flakja kronike.** Flakja akute e transplantit, shmanget nga terapia me imunosupresore, ndërsa flakja kronike, sot po bëhet shkak me i shpeshtë i mos suksessit të kirurgjisë të transplantëve. Të sëmurët që pesojnë flakje kronike pas 4-6 muaj, manifestojnë klinikisht rritje graduale të kreatinines serike, që shpreh ulje të funksionit të veshkave.

Morfologjia e flakjes kronike shprehet me fibroze të intimes të arterieve kortikale, që përfaqësojnë perfundimin e këtyre lezioneve në arterite proliferative, që përshkruan në flakjet akute e subakute. Këto dëmtime provokojnë iskemi të glomerulave, fibroze intersticiale, atrofi tubulare, të shoqëruara me zvogëlim e deformim të parenkimes veshkore. Veshka përmban dhe infiltrate intersticiale të perbera nga mononukleare, plazmocite dhe eozinofile. Kjo përberje qelizore, tregon se flakja kronike ndodh me tepër nga ndërhyrja e reaksionit qeliza-mediat.

#### 6. 4. 2. Autoimuniteti.

Normalisht, sistemi imunitar nuk reagon ndaj antigeneve specifike të vetë organizmit. Ky fenomen, që është një domosdoshmëri për shëndetin e për jetën, është perkufizuar toleranca imunologjike. Kur kjo gjendje tolerance pushon së ekzistuari, krijohet një situatë e veçantë, që emërtohet *autoimunitet*.

Koncepti i autoimunitetit u verifikua më 1904 nga Donath e Landsteiner, të cilët për herë të parë përshkruan ekzistencën në serum të një antitrupi autohemolitik komplemento-dipendent. Më pas u qartësua se reaksioni imunitar kundër autoantigeneve ("self"), është shkak i disa sëmundjeve të njeriut, por realizimi i një gjendje autoimunitare, nuk është në vetvete i mjaftueshëm për të dhënë një perkufizim të kompletuar për grupin e sëmundjeve të kualifikuara autoimmune. Ky sugjerim lidhet me faktin se autoantitruapat mund të gjenden normalisht në serum dhe në indet e shumë individëve, sidomos në të moshuarit. Këta autoantitruapa të padëmshëm formohen dhe në indet e dëmtuara, ku luajnë rol fiziologjik në transportimin e produkteve të shkatërrimit indor. Në infarktin e miokardit, shpesh prodhohen autoantitruapa, që drejtohen kundër proteinave të muskulit kardiak të dëmtuar, por kjo s'është thotë se jemi para një sëmundjeje autoimmune. Studimet e kryera për të analizuar bashkeveprimin e qelizave në përgjigjen immune normale,



kane treguar se ato kerkojne njohjen e vete antigeneve te histokompatibilitetit, çka orienton se kjo forme vetenjohjeje eshte normale dhe fiziologjike. Keto rrethana shtrojne pyetjen: kur do te perkufizohet "patologjik" autoimuniteti?

Teorikisht, per te pranuar nje gjendje si autoimunitet duhet te plotesohen tre kushte baze: 1. prania e nje reaksioni autoimun; 2. prova klinike dhe eksperimentale, qe reaksioni nuk eshte dytesor nga demtimet indore, por merr rol patogenetik paresor; 3. mungesa e nje shkakut tjeter per semundjen.

Keto kritere jane te mjaftueshem per nje numer te vogel semundjesh edhe pse vete semundjet autoimmune perfshijne nje diapazon te gjere, qe shtrihet nga skaji ku autoantitrukat drejtohen kunder nje organi te vetem, deri ne skajin tjeter, ku krijojne demtime sistemike. Shembuj te autoimunitetit organo-specifik jane disa demundje si diabeti i sheqerit i tipit 1, ku qelizat T dhe antitrukat reaktive jane specifike per qelizat  $\beta$  te ishujve te pankreasit; semundja e sklerozes multiple, ku qelizat T veprojne kunder mielines te sistemit nervor; si dhe lupusi eritematoz sistematik, ku antitrukat veprojne kunder DNA nukleare etj. Reaksionet imunitare kunder autoantigeneve, pra autoimuniteti, eshte shkak i nje mori semundjesh jo te rralla, madje referohet se prekin mbi 3 % te popullates.

Semundjet autoimmune me incidence ne rritje, zhvillohen nga demtimet indore te provokuara nga limfocitet T, ose nga antitruka qe reagojne ndaj autoantigeneve. Me qe ne autoimunitet ka humbje te autotolerances, atehere do te kerkojme te spjegojme perse ndodh kesisoj. Per kete qellim do te na duhet te njohim mekanizmat e tolerances imunologjike e te autotolerances.

#### **Autotoleranca imunologjike.**

Organizmi i njeriut zoteron te gjitha informacionet e nevojshme per t'i u pergjigjur antigeneve vetiak (self) dhe te atyre jo vetiak (non self). Njohja e determinanteve antigenike vetiake eshte fenomeni baze i proceseve te imunorregullimit. Me tolerance imunitare perkufizohen gjendjet ne te cilat, organizmi behet i paaftë te zhvilloje pergjigjie imunitare ndaj nje antigeni specifik, pra individi eshte i paaftë te zhvilloje nje pergjigjie imunitare kunder autoantigeneve specifike, behet inaktiv ndaj antigeneve vetiak. Autotoleranca lejon bashkejtesen harmonike te indeve dhe organeve vetiake te individit. Jane propozuar mekanizma te ndryshem per gjendjen e tolerances.

**Toleranca qendrore.** Kjo hipoteze u zhvillua se pari nga Burnet, i cili pershkroi humbje ose eliminim te kloneve autoreaktive gjate maturimit te limfociteve T, B dhe i te dyve se bashku (delecioni apo vdekja e kloneve limfocitare). Me kete argument u spjegua eksperimenti i Medawar, i cili pasi i injektoj antigene te huaj miut gjate jetes intrauterine, konstatoj se pas lindjes dhe kur u rrit, miu ishte tolerant ndaj te njejteve antigene. Sipas ketij koncepti, semundjet autoimmune zhvillohen ne vazhdim te mutacioneve somatike te "kloneve te ndaluar" (te vdekur) te limfociteve kunder autoantigeneve, por kjo hipoteze nuk arrine te spiegoje, ate qe ndodh me njeriun, pikerisht pranine e limfociteve me receptore per autoantigenin, qe çon ne paralize funksionale, por pa eliminim fizik te vete qelizes. Gjate zhvillimit te organizmit, qelizat T shprehin receptoret me afinitet te larte per keto antigene qe "seleksionohen ne menyre negative", ose eliminohen me apoptoze, e cila nis me aktivizimin e *ligand-fas* (Fig. 6. 8), qe eshte i pranishem ne prekursorët T, keshtu qe, ne popullaten periferike te limfociteve T mungojne limfocitet T autoreaktive.

Shume qeliza T autoreaktive pesojne apoptozen ne timus, ndersa ato qe i shpetojne ketij mekanizmi autorregullues intratimik, do te inaktivizohen jasht timusit, nepermjet nje procesi te quajtur anergjia klonale. Kjo gjendje tregon per inaktivizim funksional te zgjatur, ose te pa kthyeshem te limfociteve, i krijuar



nga takimi me disa antigene ne kushte te caktuara. Eshte mbeshtetur mendimi se shume antigene autologe proteinike, perfshi antigenet e kufizuara ne indet periferike, procesohen dhe prezantohen nga qelizat e timusit te shoqeruara me molekula self MHC. Proteina e quajtur AIRE (rregullatori autoimun) nxit shprehjen e shume autoantigeneve "periferike" ne timus, keshtu kjo shtate behet kritike per delecionin e qelizave T autoreaktive te papjekura. Mutacionet e genit AIRE jane shkak i semundjes poliendokrinopatia autoimmune. Qelizat T ne zhvillim, qe shprehin receptore me pelqyshmeri te larte per keto autoantigene, jane te seleksionuara negativisht, ose te humbura, keshtu qe mungon popullata e qelizave T periferike, ose me sakte qelizat autoreaktive jane deficiente. Ashtu si per qelizat T, humbja klonale behet vepruese dhe per qelizat B, kur ato jane ne maturim dhe ndeshin ne palcen e kockave nje antigen te lidhur me membranen, atehere ato pesojne apoptoze. Prania e limfociteve autoreaktive ne kushte normale te njeriu dhe lehtesia e riprodhimit te semundjeve autoimmune ne modele eksperimentale, sugjerojne se, autotoleranca mund te ndodhi dhe kur shtypet aktivisht pergjigjia imunitare e drejtuar kunder vetes, pra shtypin limfocitet autoreaktive.

**Toleranca periferike.** Qelizat T autoreaktive, qe i shpetojne seleksionimit negativ, provokojne demtime indore, ne se nuk eliminohen ose nuk bllokohen ne indet periferike. Njihen disa mekanizma "back-up", qe i bejne te heshtin qelizat T te fuqishme autoreaktive, nder te cilet rendisim:

- *Anergjia.* Eshte inaktivizim funksional i zgjatur ose i pakthyeshem i limfociteve pas takimit me antigenin. Aktivizimi i qelizes T antigen-specifike kerkon dy sinjale: a. rinjohjen e nje antigeni peptidik, i shoqeruar me molekulen e vet MHC ne siperfaqen e qelizes prezantuese te antigenit dhe b. nje seri sinjalesh bashkenxitesese, nga qeliza qe prezanton antigenin. Per te leshuar nje sinjal te dyte, disa molekula te qelizes T-shoqeruese, si molekula CD28, duhet te lidhen me ligandin e tyre (bashkenxitesit B7-1 e B7-2) ne qelizen qe prezanton antigenin. Ne se antigeni lidhet me nje qelize T, qe nuk ka bashkenxites (B7-1 e B7-2), atehere leshohet nje sinjal negativ, qeliza behet anergjike, nuk aktivizohet, madje dhe ne rastet kur qeliza prezantuese e antigenit eshte kompetente, si qelizat dendritike. Kur bashkenxitesit mungojne ne indet normale dhe kur jane pak te shprehur, takimi i autoantigeneve me qelizen T autoreaktive, krijon anergji te qelizes.

Me gjithë keto argumenta intrigues, ende nuk eshte arrijt te jipet nje pergjigje perfundimtare si arriren qeliza T te zgjedhi dhe te perdori CD28 per te njohur nje molekule B7 dhe kesisoj te aktivizohet, ose si arriren receptori CTLA-4 te njohi molekulen B7 dhe ta bej limfocitin anergjik, pra ta paralizoje e ta bej joveprues.

- *Shtypja nga qeliza T rregullatore.* Studimet e fundit kane vertetuar rolin e disa qelizave T, te quajtura rregullatore ne parandalimin e reaksioneve te autoimunitetit. Keto qeliza kryesisht zhvillohen ne timus, si rezultat i rinjohjes te autoantigenit, por zhvillohen dhe ne periferi. Qelizat T rregullatore te mirenjohura jane qelizat CD4+, qe shprehin CD25 dhe vargun  $\alpha$  te receptoreve te IL-2, megjithate, ekzistojne dhe qeliza CD4+ me mungese te CD25 e me te njejtat funksione.

Mekanizmat me te cilin keto qeliza rregullatore shtypin pergjigjien imunitare, ende nuk jane qartësuar perfundimisht. Ekzistojne prova se shtypja periferike e autoreaktivitetit, ndermjetesohet pjeserisht nga sekretimi i citokinave (IL-10 dhe TGF- $\beta$ ), te cilat e frenojne aktivizimin e limfociteve me funksione vepruese. Per zhvillimin dhe funksionimin e limfociteve CD4+/CD25+, eshte i domozdoshem nje faktor transkriptimi i familjes forkhaed, i quajtur Foxp3. Ne rastet me mutacione te genit Foxp3, shkaktohet nje semundje autoimmune e rende e quajtur IPEX (Immune Dysregulation, Poliendocrinopathy, Enteropathy, X-linked): poliendokrinopatia-enteropatia me deficiet imunitar te lidhur me kromozomin X.







nje semundje ne tjetren, duke i prezantuar kesisoje teper komplekse meka-nizmat e semundjeve autoimune. Patogeneza e autoimunitetit lidhet me nderhyrjen e disa faktoreve si imunitar, genikë, viralë dhe hormonalë, te cilet spjegojne disa aspekte te mekanizmave, por nuk arrijne te formulojne nje etiopatogeneze unitare. Zhvillimi i autoimunitetit eshte i lidhur me hereditetin e geneve te ndjeshmerise, te cilet influencojne ne mbajtjen e autotolerances, por dhe me faktore shperthyes mjedisor, ne veçanti me ndikimin e infeksioneve, qe nxisin aktivizimin e limfociteve autoreaktive.

**Roli i geneve te ndjeshmërisë.** Faktoret genike kane rol predispozues per disa semundje autoimune, çka eshte sugjeruar dhe nga rrethanat, qe po i prezantojne ne vazhdim:

- *Incidenca e larte familiare* e disa prej semundjeve autoimune (LES, anemia hemolitike autoimune dhe tiroiditit autoimun i Hashimoto);
- *Bashkeshoqerimi i disa semundjeve autoimune me antigenet HLA (klasa II)*, qe implikohen ngushtesisht ne nderveprimin e qelizave imunokompetente dhe ne intensitetin e pergjigjies imunitare. Flitet se disa allele te klases se 2° lehtesojne pergjigjien imunitare kunder autoantigeneve. Kohet e fundit eshte vertetuar se mungesa e acidit aspartik ne pozicionin 57, ne vargun  $\beta$  te molekulules DQ, ne keta subjekte, shoqerohet me shfaqje te diabetit te sheqerit insulino-dipendent;
- *Modelet eksperimentale kane sugjeruar mundesine e krijimit te semundjes autoimune ne minjte NZB/NZW (transgenike)*, qe kur plaken humbin qelizat T-supresore dhe zhvillojne nje forme semundje autoimune te ngjashme me lupusin eritematoz sistemik te njeriut.

Dihet se shume subjekte normale trashegojne allele MHC bashkeshoqeruese me disa semundje, madje molekulat MHC normale jane ne gjendje te prezantojne autoantigenet. Nga keto te dhena kuptohet se prania e alleleve te veçante MHC, ne fakt nuk eshte shkak i zhvillimit te autoimunitetit. Ne disa semundje autoimune si LES dhe ne diabetin e sheqerit te tipit 1, shume lokuse genesh jo te MHC bashkeshoqerohen me autoimunitet. Ne veçanti ne LES e miut, vertetohet se lokuse te ndryshem te ndjeshmerise, ndihmojne ne aktivizimin e pergjithshem te qelizave B, ne prodhimin e antitropave anti-DNA dhe ne krijimin e nefritit tubulo-intersticial me demtime te renda. E vetnja veshtiresi qe e nderlikon situaten eshte se lokuset e ndjeshmerise te verifikuara deri tani, pushtojne zona te gjera te kromozomit, çka ka penguar te identifikohen me sakte, cilet jane genet e veçante pergjegjese.

Rrethanat e zhvillimit te autoimunitetit ne nje specie minjsh me mutacione te geneve te ndryshem, kane ndihmuar per te kuptuar disa nga mekanizmat patogenetik te ketyre semundjeve. Jane pershkruar raste ne minj me mutacione te Fas dhe FasL, te cilet si theksuam me lart, nderhyjne ne zhvillimin e vdekjes qelizore me apoptoze, ndersa ne grupe minjsh "knockout" me deficit te AIRE eshte verifikuar faktori i transkriptimit i implikuar ne shprehjen timike te autoantigenit, ndersa CTLA-4, receptori i frenimit, implikohet ne anergjine e qelizave T.

Per zhvillimin e funksionimin e qelizave T rregullatore, duhet IL-2, qe eshte faktor rritje per qelizat T, madje favorizon apoptozen me ndermjetesine e Fas, ne se eshte i pranishem per kohe te gjate. Ne rastet kur minjte kane mungese te IL-2 dhe mungese te vargjeve  $\alpha$  ose  $\beta$  te receptoreve per IL-2, atehere zhvillohet autoimuniteti i shprehur me semundje inflamatore intestinale, me antitropa anti-DNA dhe me anemi hemolitike autoimune. Edhe pse keto shembuj ndihmojne te kuptohen mekanizmat e autoimunitetit, duhet te kemi parasyshe se, shumica e semundjeve autoimune humane ka nje kompleks multigenik, çka sugjeron se autoimuniteti nuk mund t'i dedikohet nje geni te vetem.



**Roli i infeksioneve ne autoimunitet.** Disa nga mikroorganizmat, si bakteriet, viruset etj, jane te implikuar gjeresisht ne zhvillimin e autoimunitetit, sidomos viruset, qe akuzohen se mund te shperthejne reaksione autoimmune ne menyra te ndryshme si p.sh: antigenet viral mund bashkelidhen me autoantigene, duke formuar njesi imunogene, qe kapercejne tolerancen e lidhur me qelizat T.

Disa viruse (EBV) jane mitogene poliklonale dhe mund te nxisin prodhim autoantitropash; nje infektion viral mund te çojë ne humbjen e funksioneve te qelizave T supresore; ndersa mikroorganizmat ne pergjithesi dhe disa bakterie ne veçanti (streptokoket, Klebsiella etj), mund te krijojne reaksione te kryqezuar me autoantigenet ose autoidiotipet. Vitet e fundit jane hypotizuar dy mekanizma, qe lidhin infeksionet me autoimunitetin.

- *infeksionet* mund te rregullojne shprehjen e bashkestimuluesve ne qelizat qe prezantojne autoantigenin, qe çojne ne shembje te anergjise klonale dhe aktivizimin e qelizave T specifike per autoantigenin.

- *disa mikrobe* mund te shprehin antigene me sekuenca aminoacidesh te perbashketa me autoantigenin e ne keto rrethana, pergjigjia imunitare e zhvilluar kunder antigenit mikrobik, çon ne aktivizimin e limfociteve autoreaktive. Kjo dukuri eshte emertuar mimetizmi molekular. Shembull i qarte i ketij mekanizmi eshte semundja reumatizmale e zemres, ku antitropat e drejtura kunder streptokokut, reagojne ne menyre te kryqezuar dhe me proteinat e miokardit, duke provokuar miokarditin. Mikroorganizmat mund te krijojne demtime indore, qe nxisin reaksione autoimmune, nepermjet çlirimit te autoantigeneve, te cilet jane ne gjendje te aktivizojne qelizat T jotolerante. Gjithashtu, shkaktaret e infeksioneve, prodhojne citokina, qe grumbullohen lokalisht, ku rekrutojne monocite dhe limfocite, me aktivitet te fuqishem autoreaktiv.

Shfaqja e semundjes autoimmune merr karakter progresiv dhe pse sporadik, por me permiresime dhe recidiva, qe shkojne gjithnje e me shume drejt perkeqesimit. Qendrueshmëria dhe ecuria progresive e semundjeve autoimmune, lidhet me mekanizmin e shperndarjes te epitopeve. Infeksioni dhe pergjigjia fillestare autoimmune, mund te lirojne dhe te lendojne autoantigenet, duke ndikuar te shfaqen epitopet e antigeneve, te cilet deri ne keto çaste ishin te fshehur. Sa here zbulohen keto epitope, ndodh aktivizimi i limfociteve te reja, te cilet i rinjohin keto epitope dhe ne rastet kur nuk jane normalisht te shprehura, kesisoj limfocitet nuk behen tolerante. Pra, pavaresisht nga nxitja fillestare e nje pergjigjie autoimmune, progresimi dhe kronicizimi i pergjigjies autoimmune, krijon nje rekrutim te vazhdueshem te qelizave T autoreaktive, te cilet rinjohin autodeterminantet antigenike te fshehura normalisht.

#### **Demtimit indor ne semundjet autoimmune.**

Substrati morfologjik i semundjeve autoimmune mund te krijohet nga autoantitropat ose nga reaksione te ndermjetesuara nga qelizat, qe lendojne indet me mekanizmat e hipersensibilitetit te tipit te II ose te tipit te III. Nder semundjet autoimmune te zhvilluara me mekanizmin e hipersensibilitetit te tipit te II, mund te rikujtojmë anemine hemolitike autoimmune, ku shkaterrimi i eritrociteve eshte rezultat i opsonizimit dhe i fagocitimit te eritrociteve; sindromen e Goodpasture, ku stimuli paresor i demtimit glomerular jane antitropat antimembrane bazale glomerulare dhe te faktoreve te komplementit, qe lendojne membranen bazale te kapilareve glomerular; diabeti i sheqerit i tipit I, i cili shkaktohet nga antitropat e drejtura kunder qelizave  $\beta$  te ishujve te Langerhans-it ne pankreas.

Reaksionet e hipersensibilitetit te tipit te III provokohen nga depozitimi i komplekseve immune qarkulluese, qe shkaktojne demtime indore, si ato qe shohim ne lupus eritematos sistemik. Krahas efektit citotoksik, antitropat provokojne



dëmtime indore dhe kur formohen antitrupa kunder receptoreve, p.sh miastenia grave (antitratat antireceptor per acetilkolinen); ne sëmundjen Graves (antitrupa kunder receptoreve TSH); disa forma diabeti te sheqerit (antitrupa kunder receptoreve per insulinën); anemia pernicioze (antitrupa te drejtuar kunder molekulave biologjikisht aktive te faktorit intrinsek) etj.

Sëmundjet autoimmune përmbledhin forma, ne te cilat dëmtohet nje organ i vetem, si p.sh anemia hemolitike dhe tiroiditit i Hashimoto, por ekzistojne dhe autoantigene, qe shpërthejne nje varg reaksionesh ne zinxhëre te shprehura me dëmtime ne shume organe e ne sisteme organesh, te cilat paraqesin interes te trajtohen ne veçanti, si afeksione autoimmune sistemike e organospecifike.

#### 6. 4. 3. Sëmundjet autoimmune sistemike.

Zhvillohen nga reaksione autoimunitare te drejtuar kunder disa autoantigeneve te shpërndare ne organizem, rrethana keto qe ndeshen ne menyre klasike ne lupusin eritematoz sistematik.

Ne variantet organospecifike, autoantigeni kunder te cilit formohen autoantitratat, eshte i përqendruar ne nje organ te vetem e per rrjedhoje dëmtimet indore jane te kufizuara vetem ne kete organ. Ndodh, qe ne te njejtin individ te bashkekzistojne me shume se nje forme çrregullimi autoimunitar dhe kjo shtuate do te shprehet me hiperplazi limfatike dhe me limfoma, si ndodh me sindromat e immunodeficiencies, qe mbeten afeksione autoimmune ende pak te njohura.

##### **Lupusi eritematoz sistematik (LES).**

Përfaqeson prototipin e sëmundjeve multisistemike autoimmune, i karakterizuar me pranine e nje mori autoantitratash, ku nder me te rëndësishmit jane grupi i antitratave kunder berthames qelizore. Klinikisht behet fjale per nje afeksion, i cili pas nje fillimi, qe mund te jete akut ose i ngadalte, madje dhe i fshehte, merr ecuri kronike, duke u shprehur me periudha përmirësimi, por dhe me perseritje dhe përkeqesim te shenjave klinike, me kriza ethesh, me dëmtime ne lekure, ne veshka, ne artikulacione, ne zemer, ne cipat seroze. Sëmundja e LES rastiset 1 rast ne 2500 banore, me mbizoterim ne femrat (raporti F/M = 10:1), prek grup moshat 20 – 65 vjeç, por nuk përjashtohen rastet ne femije dhe ne te moshuarit.

##### ***Etiopatogeneza.***

Difekti fundamental i kesaj sëmundjeje duket se eshte pa aftesia per te mbajtur tolerancën ndaj vetvetes, pra mungojne mekanizmat rregullues te autotolerancës. Ne LES identifikohen shume antitrupa te drejtuar kunder berthames e kunder citoplazmes qelizore, qe nuk jane organospecifike dhe as specifike. Krahas rolit ne diagnoze dhe ne mjekimin e LES, kjo mori antitratash ka vlere ne spjegimin e patogenezës, sidomos te glomerulonefritit lupik te krijuar nga komplekset imune qarkulluese.

- *Antitratat antinukleare (ANAs)* jane te drejtuar kunder disa antigeneve nukleare, qe mund te grupohen ne kater kategori: antitrupa kunder DNA (me dopio helike dhe me helikë teke), antitrupa antihistone, antitrupa kunder proteinave jo histonike te lidhura me RNA (glikoproteina te tretshme, qe jane ndryshe nga acidet nukleike, ose antigeni i Smith) dhe antitrupa kunder antigenit nukleolar.

Per te evidencuar ANAs, perdoren teknika te ndryshme laboratorike, por me e perdorura eshte imunofluoreshenca indirekte, qe rezulton pozitive ne 99 % te sëmurëve te prekur nga LES. Edhe pse teper i ndjeshem, ky test nuk eshte specifik per kete sëmundje, pasi 10 % e individëve normale përmbajne antitrupa antinukleare (nivele te ulta) dhe sepse ka rezultuar pozitiv ne nje seri sëmundjesh te tjera si ne sindromën e Sjogren (68%), ne sklerodermi (70 %) etj. Perdorimi i



imunofluoreshences, ndihmon identifikimin e tipit të antitrupeve në serum dhe të sëmureve me LES, të cilat vlerësohen në bazë të kriterëve të mëposhtëm:

- ngjyrimi nuklear homogjen: ndihmon të identifikohen antitrupeve antikromatina, antihistone dhe anti-DNA me helike të dyfishtë.
- ngjyrimi periferik: për identifikimin e antitrupeve anti-DNA me dopiohelike.
- shpërndarja në trajtë njollash uniforme ose me dimensione të ndryshme: është pamja e përgjithshme e reaksioneve të fluoreshences dhe me pak specifike, e cila konfirmon praninë e antitrupeve antinukleare të ndryshëm nga DNA, si antigenet Sm, ribonukleoproteinat dhe antigenet reaktive SS-A dhe SS-B.
- patterni nukleolar: prezantohet në trajtë pikash fluoreshente brenda në nukleus, që i dedikohen pranishmërisë të antitrupeve kundër RNA nukleolare (është tipik në të sëmure me skleroze sistematike).

Prania e serive të antitrupeve anti-DNA me helike të dyfishtë dhe pse specifike për diagnozën e LES, ka vënë në dyshim mundësinë, që DNA nativë të jetë një faktor imunogjen, e aftë për të formuar antitrupeve kundër vetes. Pavaresisht nga shumëllojshmëria impresionante e autoantitrupeve antinukleare, nuk ekzistojnë prova, që ato janë direkt citotoksike, sepse strukturat nukleare janë të izoluar brenda në qeliza dhe përmirësohen të paktën pjesërisht nga imunoglobulinat qarkulluese. Nderkohe, është zbuluar se antitrupeve monoklonal anti-DNA në pacienta me LES, reagojnë jo vetëm me DNA, por dhe me RNA, madje dhe me disa polinukleotide e me fosfolipidet. Kjo rrethë sugjeron se antitrupeve anti-DNA mund të veprojnë me determinante antigjenike të pranishme në molekula të tjera, si në një epitop të skeletit glukofosfatik struktural. Kështu të dhëna orientojnë se antitrupeve anti-DNA nuk zhvillohen si përgjigje ndaj DNA (është pak imunogjene), por me autoimunizim kundër imunogjeneve të tjera. Nderkohe dhe banda e autoantitrupeve të prodhuara në LES, mund të mos jetë kaq e gjere sa sugjeron aktiviteti i shumëllojshëm biologjik. Edhe pse kemi këtë grup të madh autoantitrupash në LES, ende dimë pak për mekanizmat, që ndërhyjnë në shfaqjen e tyre, ndonëse flitet për një konvergencë të tre rrethanave: a. predispozicioni genik, b. ndryshime thelbësore të sistemit imunitar c. veprimi i faktorëve mjedisor.

- *Faktorët genikë.* Ekzistojnë prova bindëse në favor të predispozicionit genik të LES, ndër të cilat mund të rendisim: a. ekziston një koeficient i lartë rastisjeje në sëmundjes në binjakët monozygot (69 %), b. anëtarë të njëjtes familje kanë rrezik më të lartë për të zhvilluar LES; c. studimet epidemiologjike në popullatën e bardhë nordamerikane kanë gjetur një ndërlidhje midis geneve DR2 e DR3 të kompleksit HLA dhe LES; d. rreth 6 % e pacientëve me LES trashëgojnë defektin e faktorit C2 të komplementit serik, kur ndërkohe dihet se genet për faktorët C2 e C4, lokalizohen në rajonet e HLA, çka sugjeron se defekti genik i këtyre faktorëve, mund të reflektojë një bashkeshoqërim me genet e përgjigjes imune.

Studimet tregojnë se genet MHC rregullojnë prodhimin e autoantitrupeve specifike, me tepër se sa ndërhyrja për një predispozicion të përgjithshëm për LES. Është verifikuar se alelet e lokusit HLA-DQ, janë në lidhje me prodhimin e antitrupeve anti-DNA me helike të dyfishtë, të antitrupeve anti-Sm dhe antifosfolipide. Si thame më sipër në disa të sëmure me LES, kanë defekt hereditar të faktorëve të njohjes të komplementit serik (C2, C4 e C1q), gjendje kjo, që mund të kompromentojë largimin e komplekseve imune qarkulluese nga ana fagocitëve mononukleare, duke favorizuar depozitim të tyre në inde. Është hipotizuar se mungesa e C1q, pengon fagocitozën e qelizave që vdesin me apoptozë, kështu që qeliza nuk eliminohen dhe leshojnë në stromë përmbajtjen nukleare, që në fund përgjigje imunitare.



- *Faktoret mjedisor.* Roli i ketyre faktoreve monogenik ne patogenezen e kesaj semundjeje, u diktua nga fakti se disa medikamente si prokainamidi, hidralazina e D-penicillamin, zhvillojne te njeriu nje reaksion te ngjashem me LES. Edhe rrezet ultraviolet jane nje faktor tjeter perkeqesues i kesaj semundje, ku rrezatimi modulon pergjigjien imunitare, duke nxitur keratinocitet te prodhojne IL-1, nje faktor i njohur ne aktivizimin e limfociteve T e B. Gjithashtu dyshohet dhe per ndikimin e viruseve ne zhvillimin e LES, sidomos pas studimit te semundjes spontane te ngjashme me LES, qe zhvillohet ne minj NZB dhe ne veçanti ne minj hibride F1 (NZB x NZW). Gjate gjithë jetes se tyre, keta minj kane nivel te larte te viruseve te tipit C, madje ne glomerulat e miut F1 jane gjetur komplekse immune (virus-antitrop-antivirus). Megjithate, provat per rolin e viruseve ne LES humane, nuk jane ende bindese, madje mendohet se, viruset nuk jane shkakua paresor, por depozitime dytesore ne rrethana imunitare te veçanta. Me sa duket edhe hormonet seksuale influencojne ne lindjen e ne manifestimet e LES. Eshte provuar se rastisja e kesaj semundje eshte dhjete here me e larte ne gra ne moshen fertile dhe se shprehja klinike perkeqesohet ne periudhen menstruale dhe gjate shtatzanise.

- *Faktoret imunitare.* Kuadri imunitar i LES deshmon se ne thelb te patogenezes se kesaj semundje jane ndryshimet fundamentale te sistemit imunitar dhe se hipereaktiviteti i qelizave B, perben bazen patogenetike te semundjes. Aktivizimi i limfociteve B eshte poliklonal dhe çon ne rritje te prodhimit te antitropave si kunder autoantigeneve dhe kunder antigeneve nonsell. Qelizat B te gjakut periferik ne te semure me LES, kane aktivitet proliferativ rreth 10 here me te larte se ne kushte normale dhe njekohesisht sekretojne sasi te madhe imunoglobulinash te drejtuara kunder autoantigeneve dhe kunder antigeneve te huaj. Ne thelb te hiperaktivitetit poliklonal mendohet se jane disa mekanizma, madje nderhyjne te gjithë se bashku si: a. difekti intrinsek i trasheguar nga qeliza B, qe i bene ato te paafta ne proceset immunoregulluese; b. aktivizimi poliklonal i nxitur nga faktoret infektues ose mjedisor; c. nxitje e tepruar e qelizave B; d. difekt paresor i qelizave T supresore.

Nga kjo panorame, duket se LES rrjedh nga forma te ndryshme alteracionesh imunitare. Si ne modelet eksperimentale ne kafshe, dhe te njeriu, mund te jete prevalent nje difekt genik i determinuar i qelizave T-helper, ndersa ne te tjeret mund te jete kombinim i hiperaktivitetit intrinsek te qelizave B dhe ulja e aktivitetit te qelizave T supresore, qe nuk jane ne gjendje te te frenojne pergjigjien e qelizave B. Te dhenat e koheve te fundit orientojne se limfocitet T helper CD4+ mund te jene pergjegjese ne nxitjen e limfocitet B autoreaktive ne prodhimin e autoantitropave. Per shume kohe mendohej se hiperaktiviteti intrinsek i qelizave B ishte baza e patogenezes te LES. Kohet e fundit, me analize molekulare eshte verifikuar se antitropat anti-DNA me helike te dyfishte, nuk rrjedhin nga qelizat B te aktivizuara ne menyre poliklonale, por duket se prodhimi i antitropave me veprim demtues per indet, eshte i nxitur nga autoantigeni dhe eshte rrjedhoje e pergjigjies te qelizave B ndaj limfociteve T helper antigenspecifike. Kjo pergjigjie kryhet me te njetin mekanizem, si ai qe i pergjigjet nje antigeni te huaj.

Pavaresisht nga menyra si formohen, autoantitropat jane direkt pergjegjjes te zhvillimit te demtimeve indore, ku veprojne si komplekse immune (hipersensibiliteti i tipit III) ne glomerulat e ne vazat e vogla, ku depozitohen si komplekse immune DNA – anti DNA. Nga ana tjeter, antitropat kunder eritrociteve, kunder rruazave te bardha e kunder trombociteve, e ushtrojne efektin e tyre demtues me mekanizmin e hipersensibilitetit te tipit II. Deri tani nuk eshte vertetuar se antitropat antinukleare arrijne te depertojne ne brendesi te qelizave te pa demtuara,



por kur berthama e qelizave zbulohet, atehere ANA lidhet me strukturat nukleare. Ne demtimet indore, berthamat qelizore te zbuluara reagojne me ANA e ne nje periudhe kohe prej 15 sekondash, gjate se ciles keto antitrupa e prishin morfologjine nukleare, kromatina behet homogjene dhe kompakte, nukleusi i fryre flaket jasht qelizes, duke formuar te ashtuquajturit trupezat bazofile, ose hematoksilinike, qe kane aktivitet te larte kemiotaktik per fagocitet dhe ne prani te faktoreve te komplementit serik gelltiten nga leukocitet neutrofile ose nga makrofaget, duke krijuar qelizen LE (qeliza e Hargrave). Testi per qelizat LE, rezulton pozitiv ne 70 % te semureve me LES. Histologjikisht, trupat LE shihen ne kapilaret glomerular, ne 20 % te biopsieve te veshkave dhe prania e tyre ne strukturat e veshkes, konsiderohet tipike per kete semundje.

### **Morfologjia.**

Demtimet morfologjike te LES dhe pse jo patognomonike, jane te shumellojshme dhe komplekse, te shprehura me nje konstelacion simptomash klinike dhe anomalishe biokimike e serologjike, qe te vleresuara se bashku, lehtesojne diagnozen e semundjes. Pavaresisht nga heterogeniteti, demtimet indore ne LES prezantojne karakteristika morfologjike konstante, qe mund t'i grupojme ne kategorie e me poshteme:

a. *Edema mukoide e Talajew*. Eshte event i pare qe zhvillohet ne indin bashkelidhor, i cili pasohet me degjenerimin bazofil te strukturave, qe shprehin dhe dukurite e metakromazise me blu toluidine.

b. *Depozitimet fibrinoide*. Pasojne fazen edematoze dhe jane te pranishem ne peretet e arterieve me kaliber te vogel e ne arteriolat, pothuajse ne te gjitha indet e prekura. Depozitat fibrinoide shprehin substratin morfologjik te reaksionit autoantigen – autoantitrop, te cilet provokojne qlirimin e lendeve vazoaktive, me ndikim ne rritjen e permmeabilitetin vaskular.

c. *Vaskuliti akut nekrotizant*. Zhvillohet pas konsolidimit te depove fibrinoide ne paretet e arterieve te vogla e ne arteriolat e indeve te lenduara, por ne vecanti me te prekura jane lekura dhe muskujt. Rreth vazave formohet nje infiltrat leukocitar (neutrofile, eozinofile), te shoqeruara me edeme dhe shtim te lendes fundamentale. Ne format kronike, vazat e gjakut pesojne trashje fibroze te paretit te shoqeruara me ngushtime te lumenit. Ne shpenetke, demtimet interesojne arteriet penicillare te pulpes se kuqe, ku shprehen me fibroze perivaskulare, e cila trash paretin vaskular, duke krijuar nje strukture me forme nyje me shtresa rrethore, qe per pamjen e vecante mikroskopike eshte emertuar “bulbi i qepujkes”. Ne paretet e arterieve te lenduara identifikohet prani e imunoglobulinave, DNA dhe C3, qe mbeshtesin teorine e rolit te komplekseve DNA–antiDNA ne zhvillimin e demtimeve vaskulare ne kete semundje.

d. *Skleroza*. Perfageson fazen e fundit histogenike te demtimeve te LES. Skleroza eshte faza finale e proliferimit fibroblastik dhe i shtimit te fibrave kolagjene ne infiltratin inflamator. Shpesh, keto struktura fibrosklerotike pesojne homogjenizim hialin. Shtrirja dhe intensiteti i sklerozes eshte ne varesi te gravitetit te inflamacionit.

LES prek te gjithe organet, por shkalla e lendimit te tyre ndryshon ne varesi te intensitetit te demtimeve, qe krijojne komplekset imune DNA – antiDNA.

**Veshkat.** Funkcioni i veshkave ne eliminimin e komplekseve imune, ndikon qe ky organ te demtohet ne 100 % te rasteve, madje insuficienca renale eshte shkaku me i shpeshte i vdekjes ne keta te semure.

Demtimet jane glomerulare dhe tubulointersticiale, ku sigurisht glomeruli eshte struktura me e lenduara, qe shpreh ecurine e prognozen e lupusit. Komplekset imune DNA-anti-DNA dhe faktoret e komplementit serik, provokojne nje



mori demtimesth glomerulare, madje disa janë specifike për LES, të identifikueshme në mikroskopine fotonike, në mikroskopine elektronike dhe në imuno-fluoreshence. Mozaiku i demtimeve glomerulare manifestohet me glomerulonefritë dytesore (lupike) që paraqiten në 5 variante morfologjike:

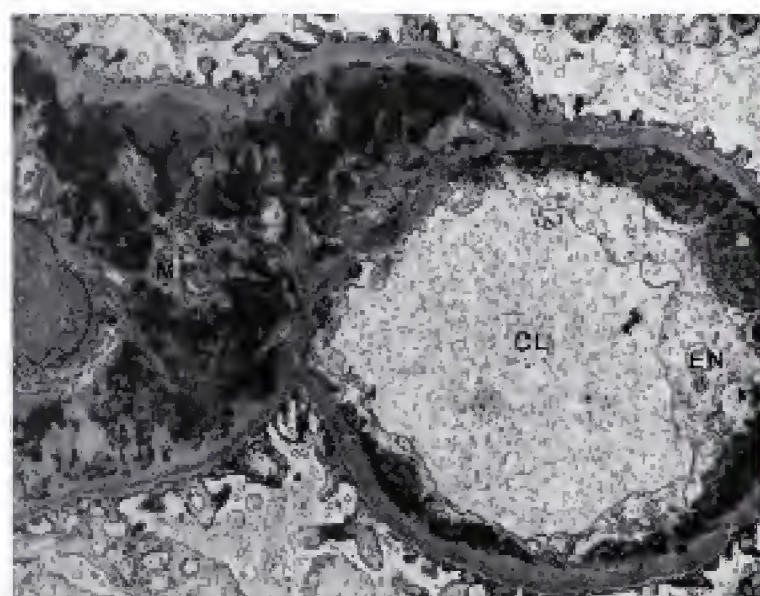


Fig. 6. 10 Depot elektrondense në mesangium dhe nën endotelin e kapilareve glomerular.

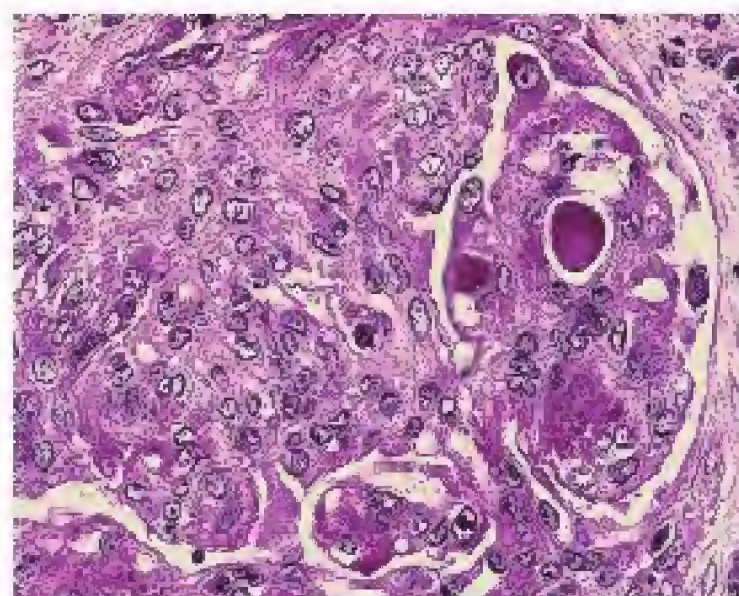


Fig. 6. 11. Glomerulonefriti proliferativ difuz dhe prania e trupzave hematoksilinike.

- *Glomerulonefriti me demtime minimale*. Në disa të sëmurë me LES, që manifestojnë proteinuri dhe hematuri të lehtë, në ekzaminim në mikroskop fotonik të biopsive renale nuk shihen demtime, ndërsa në mikroskopine elektronike konstatohen keputje difuze të këmbezave të qelizave podocitare të glomerulit, që shndërrohen në pllaka epiteliiale, duke u bërë përgjegjëse për proteinurine dhe hematurine. Në ekzaminimet me imuno-fluoreshence është vërtetuar në 50 – 70 % e të sëmurëve kanë depozitime imune për gjatë membranës bazale glomerulare.

- *Glomerulonefriti mezangial*. Ndeshet në 20 % të pacientëve me hematuri dhe proteinuri të lehtë. Mikroskopikisht, demtimet glomerulare shprehen me proliferim të moderuar të qelizave të shtrojes mezangiale, me prani deposh granulare elektrondense, që në imuno-fluoreshence tregojnë IgG dhe C3. Prania mezangiale e depove elektrondense, sugjeron se agregatet e komplekseve imune, fillimisht do të precipitojnë në mezangium (Fig. 6. 10) e më pas në strukturat e tjera.

- *Glomerulonefriti proliferativ difuz*. Rastiset në 45-50 % të pacientëve. Demtimet morfologjike janë difuze dhe lendojnë teresisht glomerulin, ku shprehen me proliferim të qelizave të shtrojes mezangiale, madje dhe të qelizave endoteliiale dhe epiteliiale. Këtu të fundit, së bashku me makrofaget dhe depozitimet e fibrinës, formojnë gjysëmshenzat fibroepiteliiale, që mbyllin hapsirën urinare të glomerulit. Paretet e kapilareve glomerular trashen për llogari të modifikimeve të membranës bazale, në të cilën janë depozituar komplekset imune (DNA-anti DNA) dhe komplementi serik. Në brendësi të lumenit të kapilareve glomerular shihen trupat hematoksilinike (Fig. 6. 11), ndërsa në mezangium konstatohen fragmente nukleare, që për formën tipike që paraqesin, janë emërtuar “pluhuri nuklear”.

Ekzaminimet në imuno-fluoreshence tregojnë praninë në mezangium dhe në paretet e vazave kapilare të komplekseve imune dhe të faktoreve të komplementit serik (Fig. 6. 12). Të sëmurët me glomerulonefrit proliferativ difuz kanë shenja klinike të shprehura me hematuri evidente ose mikroskopike, proteinuri, hipertension arterial, ulje të filtrimit glomerular, që perfundon në IRA.

- *Glomerulonefriti proliferativ fokal*. Rastiset në 25 % të biopsive renale të kryera në të sëmurë me LES. Demtimet morfologjike janë fokale, pra prekin më pak se 50 % të glomerulave dhe njëkohësisht lëndohet një ose dy segmente glomerulare, ndërsa pjesa tjetër duket e kursyer. Segmentet glomerulare të demtuar



kane mezangium te zgjeruar nga proliferimi i qelizave e i shtrojes mesangiale, nga infiltrimi me neutrofile, nga nje here me prani trombe intrakapilar. Shpesh ne mjedisin mezangial shihen dhe depozitime fibrinoide.

- *Glomerulonefriti membranoz*. Verifikohet ne 10 % te rasteve me LES, ku prezantohet me kuader morfologjik te vecante, te shprehur me trashje difuze te pareteve te kapilareve glomerular (Fig. 6. 13), si rezultat i nderhyrjes te dy mekanizmeve: a. depozitimeve te crrregulta te komplekseve immune DNA - anti DNA dhe te faktoreve te komplementit serik mbi e nen membranen bazale; b. trashja e membranes bazale nga grumbullimi i materialeve fibrilare membranoide, qe e kompaktesojne paretin kapilar. Te dy keto grupe demtimesh e trashin membranen e kapilareve glomerular ne nje menyre te tille, qe ne mikroskopine fotonike paraqet pamjen e "wire loop" (laku si tel bakri). Demtimi i paretit kapilar, klinisht shprehet me proteinuri te rende e sindromen nefrotike.

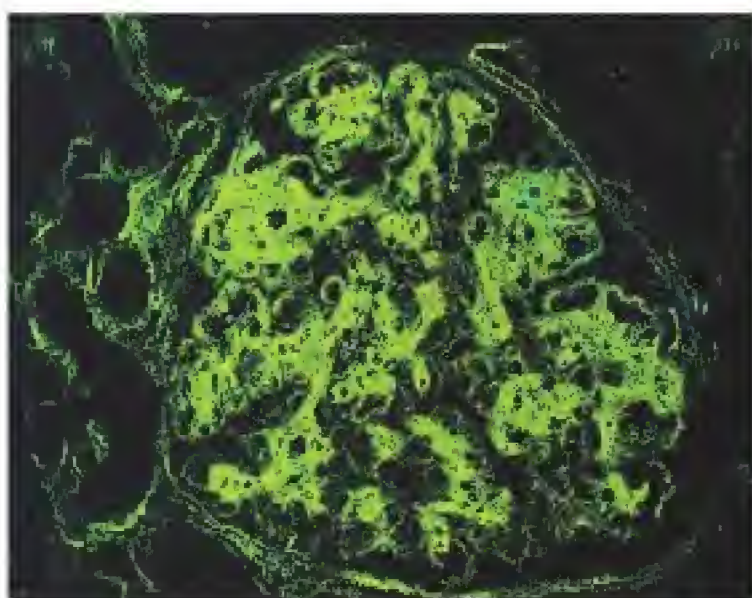


Fig. 6. 12. Immunofluoreshenca ne GN e formes proliferative difuze (KI-C1q)

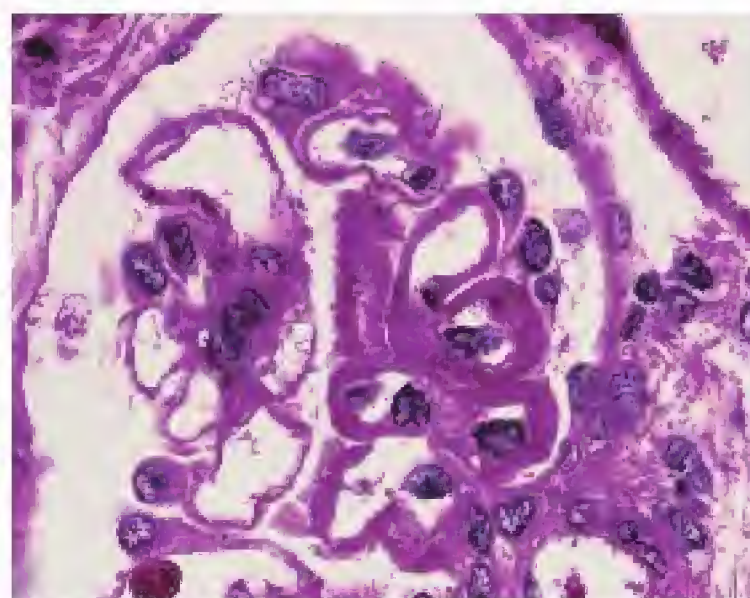


Fig. 6. 13. Trashja e paretit kapilar nga depozita te komplekseve immune ("Wire loop").

- *Demtimet tubulo-intersticiale*. Ne veshkat e te semureve me LES, shihen dhe demtime te arteriolave kortikale, te cilat pesojne vaskulite te njejta me ato te organet e tjera. Shpesh kane demtime tubulo intersticiale sidomos te semuret qe vuajne nga glomerulonefriti proliferativ difuz. Ne rreth 50 % te semureve, verifikohet prania e depove immune dhe e faktoreve te komplementit serik ne membranen tubulare, te cilat konsiderohen pergjegjese si per demtimet tubulare, ashtu dhe per zhvillimin e fibrosklerozes intersticiale.

**Artikulationet.** Prekja e artikulacioneve ndeshet ne 95 % te rasteve, ku shprehet me sinovit jo eroziv dhe me trashje te membranes sinoviale qe behet opake. Ne keta te semure mungon deformimi i artikulacionit dhe kjo eshte nje e dhene klinike, qe orienton per diagnozen diferenciale me artritin reumatoid. Ne fazen akute te artritis lupik, shihet eksudat i perbere nga neutrofile e fibrina, si dhe nga infiltrate perivaskulare te perbere nga mononukleare ne indin nensinovial.

**Lekura.** Interesohet ne 80 % te semureve me LES dhe peson demtime tipike eritematoze ne fytyre, ku merr formen e flutures ne te dy anet e bazes se hundes. Eritema mund te shfaqet dhe ne gjymtyre e ne trup dhe pavaresisht nga vendi ku zhvillohet, manifestohet me bula ose me demtime makulopapuloze, madje dhe me ulceracione. Eritema acarohet gjate ekspozimit ne diell.

Mikroskopikisht, zonat e demtuara pesojne degjenerim kolikuvativ te shtreses bazale te dermes, te shoqeruara me edeme ne lidhjen e dermes me epidermen. Derma peson fibroze, infiltrohet nga qelizat mononukleare, sidomos rreth vazave te gjakut, qe kane paretet me nekroze fibrinoide.



Me imunofluoreshence identifikohet prania e komplekseve imune ne depot e perbera nga imunoglobulina dhe faktoret e komplementi serik, qe vendosen pergjate nderlidhjes derme-epiderme (Fig. 6. 14). Keto depo kompleksesh imune, mendohet se perfaqesojne fundin e reaksionit te zhvilluar ndermjet antigeneve nukleare te çliuara nga qelizat epidermike te vdekura, me antitrupat antinukleare, qe jane te pranishme ne qarkullimin e gjakut.

**Zemra.** Prekja e valvulave te zemres, e miokardit dhe e perikardit rastiset ne 50 % te semureve me LES. Demtimi tipik eshte endokarditit verrukoz jo bakterial i Libman-Sacks. Verrukat mbi valvulat mitrale e trikuspidale, kane trajte granulash amorfe (1-3 mm), te vetme ose te shumta, shpesh te thermueshme, te shperndara ne siperfaqen valvulare dhe prapa valvulave. Verrukat mund te formohen ne endokardin mural te ventrikulit dhe ne kordat tendine.

Mikroskopikisht, ne valvula shihen demtime inflamatore, edema mukoide e lendes fundamentale, depo fibrinoide, ndersa ne faza te avancuara ndodh shtimi i vaskularizimit, proliferim fibroblastik, infiltrate leukocitesh neutrofile e mononukleare. Verruka ndertohet nga rrjeta fibrine, detriti nekrotik, materiale fibrinoide, qeliza inflamatore e ind bashkelidhor, qe perzihen ndermjet tyre e formojne nje aglomerat verrukoz. Ne brendesi te materialit fibrinoid, ndodhen trupzat hematoksilinike. Verruka mund te organizohet e te formoje nje nyje sklerotike.

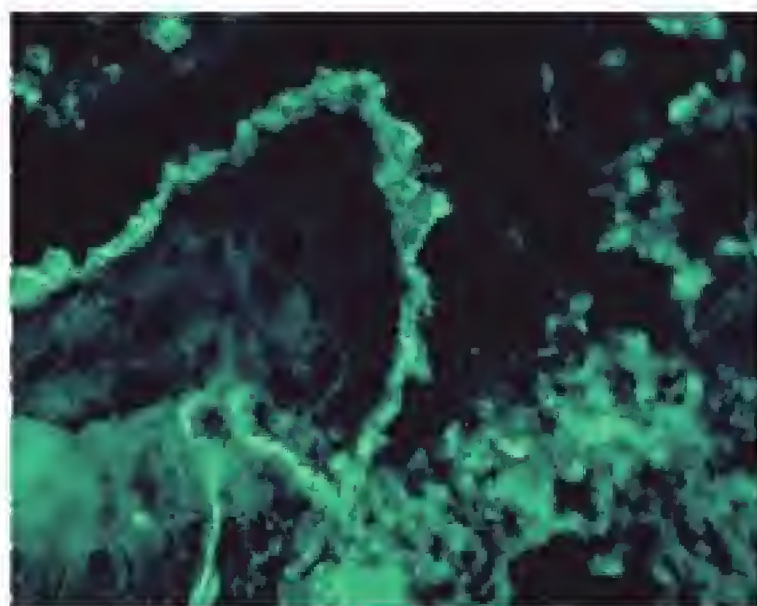


Fig. 6. 14. Depozitimet e komplekseve imune pergjate nderlidhjes derme-epiderme.

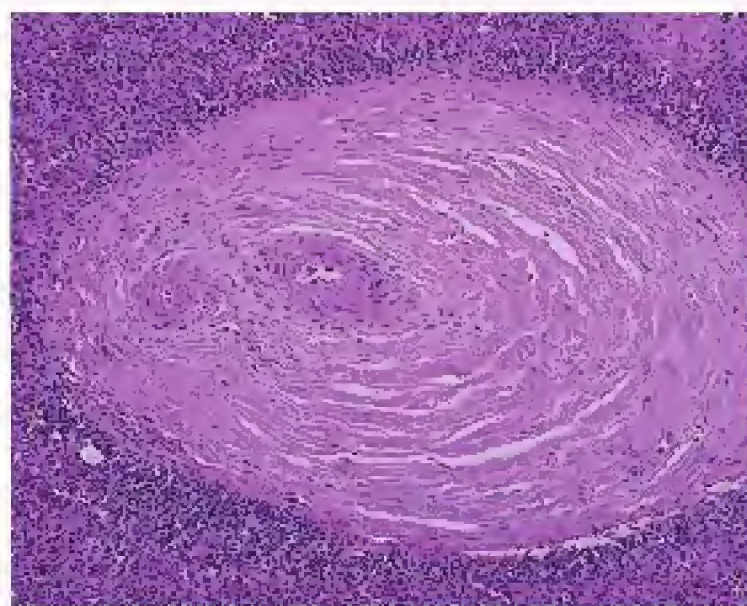


Fig. 6. 15. Fibroza periarterioale ne shpenetke me panje te qepujkes.

Demtimet inflamatore akute dhe kronike ne LES, mund te prekin dhe indin lidhor te endokardit e te miokardit rreth vazave te gjakut. Arteriolat e arteriet e vogla te miokardit pesojne nekroze fibrinoide te paretit. Ne rastet me LES akut e me demtime vaskulare, ndodhin tromboza dhe iskemi te miokardit.

**Perikardi.** Ne fazen akute, perikardi mbulohet me eksudat fibrinoz te trashhe, opak, qe mund te organizohet e te shnderrohet ne ind fibrotik te çrregullt, madje krijohen adherenca, qe bllokojne pjeserisht ose teresisht hapsiren perikardiale.

**Shpenetka.** Peson zmadhim te moderuar, trashje te kapsules dhe hiperlazi te folikujve limfatik. Ne pulpe shihen plazmocite te shumta, qe ne imunofluoreshence tregojne permbajtje te bolleshme IgG e IgM. Demtimi i arterieve penicillare, shprehet me trashje te pareteve e me fibroze perivaskulare, qe krijojne nje panje karakteristike te emertuar "bulbi i qepujkes" (Fig. 6. 15).

**Sistemi nervor qendror.** Demtimet ne tru te LES jane te tipit vaskuliti akut, i shoqeruar me bllokim te arterieve te vogla nga proliferimi i intimes, qe shpesh nderlikohet me infarkte hemoragjike te materies trumore. Mendohet se pasi jane goditur nga antitrupat-antineurone, qelizat endoteliale lendohen ne aspektin funksional, por nuk shkaterrohen.



**Mushkerite.** Krahas pleuritit eksudativ, ne 10 % te semureve zhvillohet pneumonia intersticiale dhe alveoliti difuz fibrotizant, i shoqeruar me infiltrate qelizash inflamatore mononukleare. Mendohet se ne patogenezen e alveolitit fibrotizant nderhyjne komplekset immune DNA - antiDNA.

**Melçia.** Ne nje numer te vogel te semuresh, prekja e melçise manifestohet me vaskulit te perqendruar ne hapsirat portobiliare, te shoqeruara me fibroze dhe me infiltrate monukleare. Ne kompleks keto demtime realizojne nje kuader morfologjik te veçante i njohur si triada portale aspecifike, qe perfaqeson terminologji-ne morfologjike te hepatitit lupik.

**Limfonodi.** Ne 50 % te semureve konstatohet zmadhim difuz i limfonodujve, qe mikroskopikisht paraqiten me hiperaktivitet folikular e prani plazmocitesh, demtime qe deshmojne per rolin e limfociteve B ne patogenezen e semundjes.

#### ***Ecuria dhe perfundimi i LES.***

LES eshte semundje multisistemike me patogeneze autoimmune, e manifestuar me shenja klinike te shumta dhe me ecuri te ndryshueshme e pothuaj te pa parashikueshme. Format akute çojne ne vdekje brenda disa javeve ose muaji. Shpesh, nen efektin e terapise, semundja mund te permiresohet e te marri ecuri kronike, qe zgjat me vite e madje dekada. Ne format akute, shtimi i imunokomplekseve dhe harxhimi i komplementit serik, provokon shpesh hipokomplementemi. Kur semundja rendohet ne menyre dramatike, atehere ne mjekim perdoren kortikosteroidet dhe imunosupresoret, qe shpesh vene nen kontroll manifestimet akute. Mund te ndodhi, qe dhe pa mjekim, semundja te marri ecuri beninje, duke qendruar per vite e qete, e shprehur vetem me shenja ne lekure dhe hematuri te lehte.

Ne dekadat e fundit, prognoza e mbijetesas e te semureve me LES eshte permiresuar. Rreth 75 % e te semureve mbijetojne per 10 vjet, kur semundja diagnostikohet heret. Shkaqet me te shpeshte te vdekjes jane: insuficienca renale, infeksionet, dekompensimi i zemres, hemoragjite dhe nderlikimet e renda ne tru.

#### **Artriti reumatoid (AR).**

Artriti reumatoid eshte semundje autoimmune e shperthyer pas ekspozimit te organizmit genetikisht te ndjeshem, ndaj nje antigeni artrojenik te panjohur. AR eshte semundje inflamatore kronike – sistemike, qe prek kryesisht artikulationet, ku zhvillohet sinovit proliferativ jo supurativ, qe me kalimin e kohes shkaterron kartilagot artikulare, duke u shprehur me artrit deformant progresiv.

Krahas artikulationeve, semundja mund te interesoje dhe organe te tjera si lekuren, muskujt e skeletit, syte, zemren, vazat e gjakut, mushkerite, kockat etj. AR prek me shume adultet, ku intereson 0.5 - 3.8 % te femrave dhe 0.15 - 1.3 % te meshkujve ne popullaten boterore. Pavaresisht nga kjo karakteristike shperndarje ne adultet, AR shfaqet ne çdo moshe, me veçori se rreth 70 % e te semureve jane te dekades se trete e te katert te jetes. Me shpesh preken femrat ne raport 5:1 ndaj meshkujve. Ne natyren e AR, spikat nje predispozicion genik, i shprehur me prekje te individeve te njejtës familje me HLA-D4 e DR4.

**Etiopatogjeneza.** Nuk ka dyshim se per AR ekziston nje predispozicion genik dhe se inflamacioni artikular eshte i ndermjetesuar nga mekanizma imunitar.

Semundja e AR perfaqeson nje reaksion te vazhdueshem autoimun, qe nis me aktivizimin e limfociteve T helper, por dhe me limfocite te tjere, qe vazhdon me çlirimin lokal te mediatoreve te inflamacionit dhe te citokinave, qe shfaqen ne pergjigjie ndaj agjentit shkaktar, ose me sakte te faktorit artritogen. Reaksionet inflamatore e imunitare perfundojne me shkaterrim te artikulationeve dhe me ecuri progresive te semundjes. Ne AR, qelizat TCD4+ helper, pasi aktivizohen prodhojne nje mori citokinash (Fig. 6. 16), qe veprojne ne:

1. aktivizimin e makrofageve e te qelizave e tjera ne kavitetin artikular, te cilat



çlirojnë enzimën litike (veprojnë mbi indet) dhe të faktoreve të tjere që mbajnë të ndezur inflamacionin;

2. aktivizojnë limfocitet B, me pasoje prodhimin e antitrupave, disa prej të cilëve drejtohen kundër perberësve të vet.

Reaksioni autoimun në AR mbështetet nga qelizat TCD4<sup>+</sup> të aktivizuara dhe nga limfocitet B. Megjithatë, ende nuk njihet antigeni objekt i limfociteve, madje nuk është njohur dhe menyra me të cilën keto qeliza janë aktivizuar fillimisht. Qelizat T duket se veprojnë duke nxitur qeliza të tjera në parietin artikular, që çojnë në prodhimin e citokinash, që janë mediatorët qendrorë në reaksionet sinoviale. Pavaresisht nga mëdyshjet për rolin e qelizave B autoreaktive, gjithnjë e më shumë po provohet, se depot e komplekseve imune mund të luajnë rol në shkatërrimin e artikulacioneve.

### Antigeni

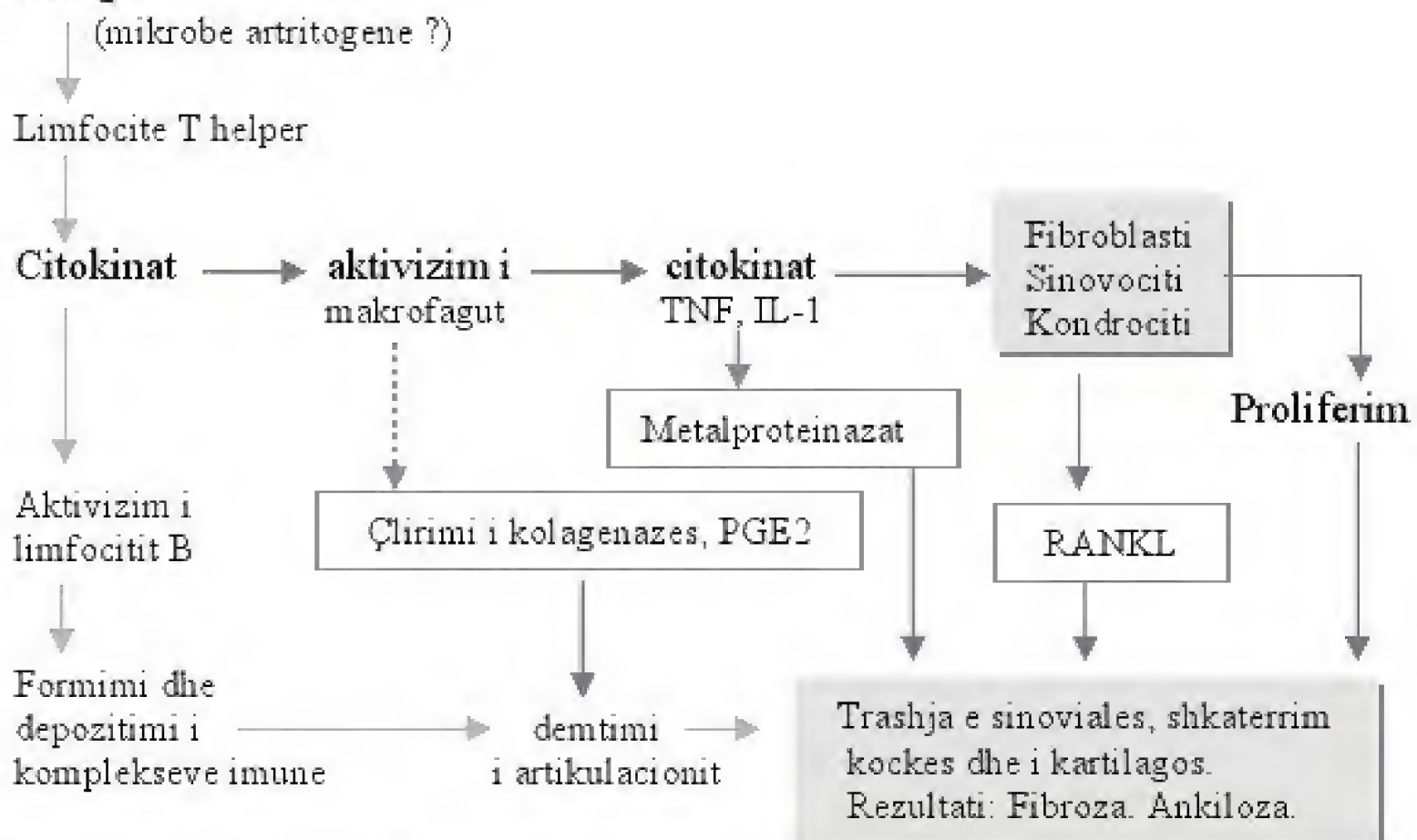


Fig. 6. 16. Paraqitja skematike e imunopatogenezës së artritis reumatoid.

*Mediatorët bioaktive.* Citokinat janë faktorët qendrorë në krijimin e dëmtimeve artikulare, sidomos TNF dhe IL-1, të çliuara nga makrofaget dhe nga qelizat veshese sinoviale të aktivizuara nga qelizat T. Mediatorët TNF dhe IL-1 nxisin proliferimin e qelizave sinoviale dhe njëkohësisht prodhimin e mediatorëve të inflamacionit si të prostaglandinave dhe metalproteinazat e matriksit sinovial, që shkatërrojnë kartilagon. Fibroblastet e sinoviales dhe qelizat T të aktivizuara prodhojnë RANKL, që është enzima aktivizuese e osteoklasteve e kësaj nxitet shkatërrimi i kockës në artikulacion. Në këtë mënyrë krijohen një varg ngjarjesh, që çojnë në dëmtime progresive të artikulacionit. Sinovialia hiperplazike dhe e pasur me qeliza inflamatore, ngjitet me sipërfaqen artikulare, ku rritet e formon një mbulesë të trashë, që nxit përthithjen e kartilagos poshtë saj.

*Antigenet,* që shpërthejnë procesin autoimun e që mbajnë të ndezur reaksionin, janë të panjohur. Flitet për rolin e mikoplazmës, të papovavirusit, të mikobakterieve dhe të virusit Epstein-Barr, të cilët mendohet se veprojnë si haptene për proteinat autologe, ose nxisin formimin e qelizave imunogjene. Dihet se limfocitet e transformuara nga EBV fitojnë aftësinë të shprehin një "antigen nukleare", që shoqëron artritin reumatoid dhe duket se ky virus frenon limfocitet T-supresorë, duke krijuar kështu një anomali në prodhimin e antitrupave.



*Nderhyrja e faktoreve genik ne patogenezen e AR*, eshte nje komponent interesant per kete semundje. Roli i faktoreve genike mbeshtetet ne faktin se kemi rritje te incidences te kesaj semundjeje ne kusherinj te rendit te pare dhe ne binjaket monozigote. Roli i faktoreve genike shihet ne bashkeshoqerimin e AR me HLA-DR4, ose HLA-DR1, ose me te dy keto gene te sistemit MHC te klases II. Eshte me interes te theksohet se nje gen gjendet ne lokusin e klases II HLA, i lokalizuar ne rajonin e kater aminoacideve, qe eshte ne korespondence me hapjen ku lidhet antigeni dhe qe eshte i zakonshem per alleleet HLA DRBI\*0401 dhe HLA DRBI\*0404. Keto allele mendohet se lidhin dhe prezantojne antigenin e artritis me qelizat T. Pra, mendohet se DR ka aftesine te lidhi antigenin artrojen, i cili me pas aktivizon limfocitet T helper, qe çojne ne zhvillimin e semundjes artikulare, e shprehur me ndyshime inflamatore ne sinoviale, ku kemi infiltrimin me limfocite T, nder te cilet shumica jane CD4+ te aktivizuara. Krahas limfociteve T, me rol ne patogenezen e AR, jane dhe limfocitet B.

Rreth 80 % e te semureve me AR, kane ne gjakun qarkullues dhe ne likuidin sinovial te ashtuquajturin faktori reumatoid (FR), qe ne fakt jane antitrupa te drejtuara kunder fragmentit Fc te IgG. Faktori Reumatoid, pra pikerisht IgG e likuidit sinovial (IgG-anti IgG) formon komplekse imune qe fiksojne komplementin e therrasin leukocitet polimorfonukleare neutrofile ne vatren inflamatore. Fagocitoza e komponenteve imune nga leukocitet PMN dhe nga sinovocitet e tipit A, pasohet me çlirimin e kolagenazes dhe te peptidazes neutrale, qe jane te afta te degradojne kartilagon artikulare. Prania e kolagenazes ne indet artikulare te inflamuar (ne nivelin ku lidhet kartilago me ciper sinoviale), evidencohet me ndihmen e imunofluoreshences.

Ne sinovialen e inflamuar gjendet prostaglandina E2, e cila e pershpejton aktivitetin e riabsorbimit kockor nga ana e osteoklasteve. Aktualisht, shume nga mekanizmat e demtimit te sinoviales jane ende te pa qarta, ashtu si mbetet ende i panjohur procesi qe nxit reaksionin autoimun pergjegjes ne formimin e Faktorit Reumatoid. Megjithate, nuk mungojne mendimet per rolin e bakterive ne AR, ndonese per rolin e ketyre faktoreve ka me shume spekulime, se sa prova.

**Morfologjia.** AR eshte semundje sistemike autoimmune, me demtime inflamatore kronike te shume organeve.

*Artriti.* Tipari dalluese i AR eshte interesimi simetrik i artikulacioneve, duke filluar nga artikulacionet e vogla te duarve e te kembave, sidomos te artikulacioneve interfalangeale, artikulacionet e kyçit te dores, artikulacionet e berrylit, por dhe te gjurit, koksofemorale, pjesen cervikale te kolones vertebrale, ndonjehere dhe artikulacionet temporalo-mandibulare (shprehet me veshtiresi ne pertypje e ne te folur).

Ne fazen fillestare te AR zhvillohet nje reaksion inflamator akut edematoz jo specifik i sinoviales, i shoqeruar me infiltrate leukocitesh neutrofile, me limfocite e plazmocite. Citoplazma e neutrofileve permban disa granula refrangjente, qe i japin nje pamje te veçante, per çka keto qeliza jane quajtur "ragocyte" (rax, ragos - kokerr rrushi). Shkrirja e ragocyteve, çon ne çlirimin e enzimave lizozomiale, qe degradojne indet artikulare si sinovialen, indin bashkelidhes, kartilagon e me pas kocken. Perberesit indor te degraduar, behen autoantigene, qe provokojne lindje te antitropave te rinj antinuklear. Edhe ne likuidin sinovial shihen leukocyte PMN neutrofile te shumte.

Progresimi i AR shprehet me demtime proliferative tipike. Qelizat veshese te sinoviales behen hipertrofike dhe vendosen ne shume shtresa. Indi bashkelidhes nen sinovialen, peson hiperplazi reaktive, te shoqeruar me neovaskularizim. Nga keto demtime, sinovialia zevendesohet me ind proliferativ te vaskularizuar, infil-



trohet me limfocite, histiocite dhe plazmocite, qe se bashku formojne masa polipoide, te quajtura vile, qe rriten ne brendesi te hapsires artikulare, madje per nga pamja qe krijojne, emertohet "shajaku artikular" (Fig. 6. 17).

Demtmet inflamatore e shkaterrojne kartilagon, duke filluar nga buzet e artikulacionit, ku kapsula ngjitet me kocken e gradualisht, perfshijne kapsulen dhe ligamentet e kesisoj dobesojne mbeshtetjen artikulare dhe reduktojne funksionet artikulare. Me kohe, "shajaku artikular", erozionon kartilagon artikulare dhe kocka pushtohet nga vatra kistike, qe perfshijne zonen juxtaartikulare. Nga ana tjeter, levizjet artikulare e gerryejne shajakun artikular, duke provokuar hemoragji e tromboza vaskulare. Ky kompleks demtimesh çon ne formimin e indit te granulacionit, qe krijon ura indi proliferativ ndermjet dy faqeve artikulare dhe njekohesisht thellon dem-timet erozive dhe e bllokon hapsiren artikulare.

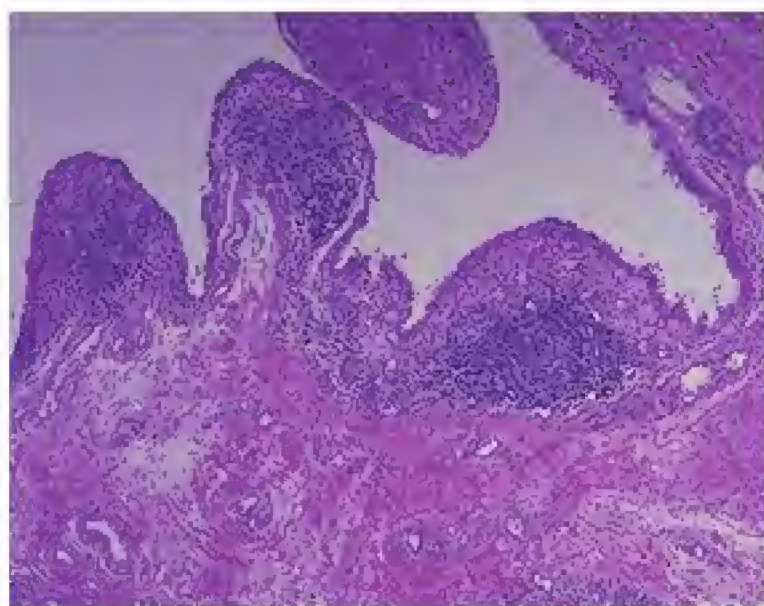


Fig. 6. 17. Hipetrofia e sinoviales me formimin e vileve, te infiltruara nga koloni limfocitesh dhe makrofagesh te shumte.

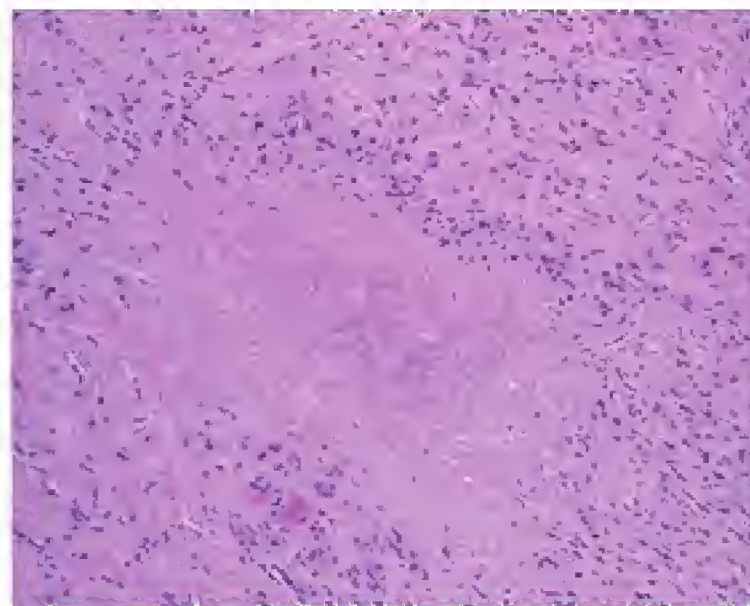


Fig. 6. 18. Nodi reumatoid: ne qender masa fibrinoide, e rrethuar me makrofage dhe qeliza te tjera mononukleare.

Ne fazat e voneshme, indi i granulacionit, aderencat fibroze dhe kufizimet ne levizje, ndikojne te saldohen te dy faqet artikulare, e kesisoj te semuret me AR paraqesin klinikisht fortesim periartikular, shtim te rigiditetit e zhvillim te anki-lozes artikulare, qe çojne ne humbje te funksioneve te kyçeve, qe paraqiten te fryre, te trashur, te deformuar, te shoqeruar me atrofi te muskujve rrethues. Nga keto ndryshime, gishttrinjt e duarve deformohen, marrin pamje kthettrash dhe behen te palevizeshem.

AR prek dhe organe te tjera si lekuren, valvulat e zemres, mushkerite, pleuren, shpenetken etj., ku zhvillon *nodet reumatoide*. Morfologjikisht, ky demtim ka trajten e nje vatre nekroze fibrinoide, me vendosje qendrore, e rrethuar me makrofage dhe qeliza epiteloide te vendosura ne trajte gardhesh per rreth, ndersa me ne periferi, vendoset nje kurore limfocitesh dhe pak plazmocite (Fig. 6. 18), te kufizuara me ind bashkelidhes proliferativ. Nyja reumatoide, ne 25 % te semureve shfaqet ne lekure, ku perkon me siperfaqen ekstensore te gjymtyreve te siperme e te bryllit, me rralle zhvillohet ne lekuren me floke te kokes, ne duar, ne shpine, ne kembe, ne qafe e ne gjunjet. Ne rastet kur preket sklera e syve, zhvillohet dhe glaukoma akute.

*Mushkerite dhe pleura:* AR shkakton pleurit difuz, ndersa ne parenkimen pulmonare formohen noduj te shumte reumatoid, qe shpesh shoqerohen me fibroze difuze. Keto demtime krijohen nga depozitimet e komplekseve immune ne septet interalveolare e ne stromen perivaskulare dhe ne teresine e tyre formojne demtime, te njohur me emertimin sindroma e Caplan.

*Zemra:* prania e nyjeve reumatoide mund te provokoje perikardit, ndersa kur preken valvulat semilunare te aortes, shkaktojne endokardite me deformime te



qe rinjolin antigenin vetem ne kur prezantohet nga molekulat e klases II MHC. Ne permbledhje te ketyre argumentave, rezulton se SCID perfagesohet me disa difekte te qelizave embrionale limfoide, qe implikojne prekursorët e limfociteve B dhe T. Nga keto rrethana limfonodet, shpenetka, tonsillat dhe apendiksi jane pa ind limfoid. Ne te dyja format komune te SCID (mutacione te receptoreve per citokinat dhe defiqit i ADA), timusi eshte hipoplazik, ka pamje fetale e nuk zbret nga qafa ne mediastinin anterior. Histologjikisht timusi paraqitet me mungese te qelizave limfatike e te trupave te Hassal, vazat e gjakut jane te vogla çka orientojne se ka me teper karakteristikat embrionale, se sa nje gjendje involutive. Nga keto demtime, femijet behen te paaftë te zhvillojne funksionet imunitare, nuk prodhojne antitrupa, kane nivel te ulet serik te IgG, mungese te IgM e IgA, nuk flakin homotransplantin dhe nuk zhvillojne reaksionin e hipersensibilitetit te vonuar. Keta femije vdesin ne vitin e pare te jetes nga infeksionet e shkaktuara nga *Pseudomonas*, nga *Candida*, *Pneumocisti Carini*, CMV, varicella, HSV. Ne disa te semure me transplant te palces kockore nder binjake homozigotë, eshte rindertuar gjendja imunitare dhe femija eshte sheruar.

***Sindroma Wiscott-Aldrich ose immunodeficienca me trombocitopeni dhe ekzemë.*** Eshte semundje hereditare autosomike reçesive e lidhur me kromozomin X, e shprehur me trombocitopeni, ekzema dhe lendushmeri te larte nga infeksione te perseritura, qe çojne ne vdekje te parakoheshme te subjektit. Ne kete sindrome, timusi eshte morfologjikisht normal, se paku ne fazat e hershme te semundjes, por me pas verifikohet pakesimi i limfociteve ne gjakun periferik e ne zonat parakortikale (timo-dipendente) te limfonodit, çka shprehen me grade te ndryshme humbje te imunitetit qelizor. Te semuret mund te realizojne pergjigjie normale ndaj antigeneve proteinike, si ndaj toksinave bakteriale (tetanike e difteritike), por shprehin pergjigjie te varfer ndaj antigeneve polisaharidike. Nivelet serike te IgM jane te ulta, IgG ne vlera normale, por çuditerisht IgA dhe IgE jane te rritura. Per kete semundje, ende nuk eshte qartësuar se pergjigjia ndaj polisaharideve rrjedh nga nje difekt i rinjohjes te antigenit, apo nga nje defiqit sasior i funksionit te limfociteve B.

**Sindroma e immunodeficiencies se fituar (SIDA ose AIDS).**

Sindroma e immunodeficiencies se fituar - SIDA, eshte semundje pandemike me defiqit selektiv dhe te rende te sistemit imunitar, e shkaktuar nga retrovirusi i immunodeficiencies humane (HIV), i cili e shuan ne menyre progresive mbrojtjen imunitare te subjektit te goditur, duke favorizuar lindjen dhe zhvillimin e nje mori semundjesh infektive dhe te disa tumoreve malinje, qe e çojne te semurin ne vdekje te shpejte e ne shumicen e rasteve ne vdekje te pashmangeshme.

***Epidemiologjia.*** Historia e epidemise, ose me sakte e pandemise nga SIDA, e merr origjinen ne fund te viteve '70, kur semundja doli nga Afrika e nepermjet emigracionit, u perhap ne bote duke ndjekur dy vektorë, njeri drejt Amerikes Qendrore dhe me pas me homoseksualet u transferua ne USA dhe tjetri, per nga vendet europiane, fillimisht ne France e Belgjike dhe me pas ne te gjitha vendet e tjera. Rruget e perhapjes se SIDA-s e marrin zanafillen nga Afrika qendrore, ku jeton nje specie majmuni, *Cercopiteco Etiope*, i njohur si bartes i virusit STLV-III, qe eshte i pademshem per kete primat, por pasi u transmetua njeriut, ka pesuar mutacione, qe e shnderruan ne virus teper virulent dhe vdekjeprures.

Per shume vite, virusi i immunodeficiencies humane mbeti i kufizuar vetem ne Afrike, por kur u perhap, arrijti se pari Haitin dhe me pas USA, ne vazhdim ne vendet europiane e aktualisht ka pushtuar tere boten. Komunikimi i pare i rasteve me kete semundje misterioze dhe fatale, u bë ne qershor te 1981, nga Qendra e Kontrollit te Semundjeve te USA, e cila konstatoi 5 raste me pneumoni te shkak-



valvulave dhe insuficiencë kardiovaskulare. Në arteriet e vogla, të mëdha dhe të mëdha, zhvillohet vaskuliti akut nekrotizant, i shoqëruar me tromboze e ndërlikime iskemike të indeve perkatese. Nga prekja e arterieve koronare shkaktohet infarkti i miokardit; kur bllokohen arteriet e trurit ndodh encefalomalacia dhe kesisoj me rrallë: në zorrë shkakton infarkte mezenterike; në arteriet e gjymtyrëve të sipërme zhvillon insuficiencë vaskulare (fenomeni i Raynaud) etj. Keto dëmtime vaskulare janë të shpeshta në të sëmurë nën mjekim me steroide.

**Prognosi** e AR është ende e pa parashikueshme dhe e paqarte. Të sëmurët me dëmtime ekstraartikulare kanë shenja dhe ecuri me të rënda. Shumica e të sëmurëve nën mjekim (dhe në formë spontane), janë në gjendje të qëndrueshme, bëjnë jetë aktive, por kanë dhe periudha përkeqesimi të herë pas herëshme. Një grup tjetër të sëmurësh, gjejnë stabilitet pas goditjes së parë akute, madje nuk pesojnë recidiva. Rreth 10 % e të sëmurëve edhe pse nën mjekim, pesojnë përkeqesime progresive, të shprehur me dëmtime të rënda artikulare e invaliditet të lartë.

#### ***Variante klinikomorfologjike të AR.***

Në format kliniko morfologjike të AR, bëjnë pjesë dhe tre tipa, që meritojnë vëmendje të veçantë, të cilat po i trajtojmë më poshtë:

*Semundja e Still, ose artriti reumatoid i të rinjve.* Në kuadrin klinikomorfologjik të AR, rezultojnë se rreth 5 % e të sëmurëve i perkasin moshës nën 16 vjeç. Kjo preferencë për të goditur moshat e fëmijërisë dhe adoleshencës, ka ndikuar të specifikohet si artriti reumatoid i të rinjve, duke e përdorur dhe si emërtim për këto forme. Shumica e rasteve me semundjen e Still, rezultojnë në grup moshat 1 - 3 vjeç, me prekje më shpesh të subjekteve të seksit femer. Në keto moshë, semundja shfaqet me ethe dhe me interesim të pak artikulacioneve, ndër të cilët një e treta paraqiten në formën e dëmtimeve monoartikulare, por janë frekvente dhe limfadenopatia e gjeneralizuar, splenomegalia e manifestimet në lëkurë. Rreth 50 % e të sëmurëve me semundjen e Still bëjnë shërim të plotë.

*Sindroma e Felty,* është tjetër variant i artritis reumatoid, i karakterizuar me triadën: interesim poliartikular, splenomegali, leukopeni. Të sëmurët me sindromën e Felty, krahas dëmtimeve artikulare kanë dhe probleme hematologjike, që e mbizoterojnë gjendjen klinike.

*Spondiliti ankilozant ose semundja Maria - Strumpell,* është një formë e veçantë e AR, që ka mbetur ende me etiologji të panjohur, e shprehur me dëmtime të përqendruara në nivelin e kolonës vertebrale, me interesim të artikulationit sakroiliak, por që implikon dhe artikulationet koksofemorale e skapulo-humerales. Ky variant prek në mënyrë mbizotëruese të rinjtë e seksit mashkull. Në 90 - 95 % të rasteve është identifikuar në subjekte me HLA - B27 dhe i bashkeshoqëruar me kolitin ulçeröz e me enteritin rajonal (semundja e Crohn)..

#### ***Sindroma e Sjögren.***

Përfaqëson një sëmundje kronike, ku ndërmjetësimi imunitar provokon shkatërrimin e gjenderrave të lotëve e të peshtymës, duke u manifestuar klinikisht me keratokonjunktivitë e thate dhe me xerostomi (goja e thate). Mund të zhvillohet si afeksion paresor i njohur dhe si sindroma e tharjes, por dhe si formë dytesore e shoqëruar me sëmundje të tjera autoimmune si me AR, me LES, me sklerodermi, me polimiozitin, vaskulitin, tiroiditin etj.

**Patogjeneza.** Pakesimi i sekrecioneve të gjenderrave të lotëve dhe të peshtymës, është pasoje nga infiltrimi limfocitar dhe zhvillimi i fibrozës në gjenderrat respektive. Infiltrati përmban qeliza T helper CD4+, qeliza B dhe plazmocite, që sekretojnë antitrupe lokalisht. Megjithatë, ende nuk është e qartë se dëmtimi i ndor krijohet nga një pakicë limfocitesh T supresore, që invadojnë gjenderrat, apo nga antitrupe të cilët gjenden dhe në serum. Në 75 % të rasteve është verifikuar



Faktori Rheumatoid, pavaresisht se artriti reumatoid eshte ose jo i pranishem. Antitruapat antinuklear gjenden ne 70 - 80 % te rasteve; ne 25 % rezulton pozitiv testi per qelizat LE

Ne te semuret me sindrome Sjögren jane identifikuar nje seri tjeter antitruapa organo-specifike dhe jo organo specifike, perfshi antitruapat kunder qelizave te duktuseve te peshtymes, antitruapat kunder qelizave te muskulares se lemuar, antitruapat kunder qelizave parietale te stomakut e kunder antigeneve te tiroides. Ne rreth 90 % te semureve me forme paresore, jane identifikuar dhe antitruapa kunder ribonukleinave nukleare te emertuara SS-A (Ro), e SS-B (La), qe jane konsideruar marker serologjike te kesaj semundje.

Antitruapat SS-A jane ne nivele te larte ne te semure me sindroma Sjögren, qe kane demtime ekstragjenderrore, si vaskulite ne lekure dhe demtime te sistemit nervor qendror; ndersa antitruapat SS-B kane titer te larte kur sindroma e Sjögren nuk shoqerohet me semundje te tjera. Ne formen e shoqeruar me artriti reumatoid ka perqindje te larte te antitruapeve te drejtuara kunder "antigenit nuklear shoqerues te Artritit Reumatoid" (ANRA). Studimet imunogenetike kane vertetuar se te semuret me sindroma Sjögren dhe AR jane te tipit HLA-DR4, ndersa te formes paresore jane te tipit te HLA-B8, HLA-DR3, DRW52, apo HLA-DQA1 dhe HLA-DQB1. Nga kjo panorame, rezulton se autoimuniteti eshte i implikuar ne kete semundje dhe pse ende nuk njihet mekanizmi fillestar.

**Morfologjia.** Demtimi morfologjik tipik ne gjenderrat e loteve e te peshtymes eshte infiltrati limfocitar periduktal, kryesisht i perbere nga limfocite te vegjel, por nuk mungojne limfocitet e medhenj e plazmocitet (Fig. 6. 18) dhe formimi i folikujve limfatik me qendra generative. Qelizat epiteliale te dukteve jane hiperplazike, aq sa bllokojne hapsiren duktale (dhe qesen e loteve), ku shkaktojne grumbullim te peshtymes ne acinuset e gjenderrave respektive. Keto demtime atrofizojne acinuset gjenderrore, shoqerohen me fibroze dhe hialinizim e se fundi me atrofi e zevendesim te gjenderres me ind fibroskleroadipoz. Mungesa e loteve shkakton tharje te sklerave te syve, qe inflamohen, erozionohen dhe ulqerohen. Mukoza e gojes, nga mungesa e peshtymes thahet, peson çarje dhe ulqeracione.

Sindroma e Sjögren prek dhe gjenderra te tjera ekzokrine si gjenederrat e mukozes se hundes, ku zhvillohen ulqeracione dhe perforim te septit. Njekohe-sisht preken faringu, trakea, bronket e vagina. Kur preken vijat ajrore shfaqet laringiti, bronkitet e pneumonia. Ne 25 % te rasteve me sindroma Sjögren intereso-hen dhe organe extragjenderrore si veshkat (zhvillohet nefrit tubulo intersti-cial), si dhe muskujt e skeletit (miositis).

**Korrelacione kliniko - morfologjike.** Sindroma Sjögren ne rreth 90 % te ras-teve prek femrat e moshave 40 – 60 vjeç. Shenjat klinike shprehin shkaterimin inflamator te gjenderrave ekzokrine. Keratokonjuktiviti krijon mjergullim te shikimit, kruarje e djegie te syve. Tharja e gojes shkakton veshtiresi ne gelltitjen e ushqimeve te forta, ul ndjenjat e shijimit dhe ne 50 % te rasteve shoqerohet me zmadhim te gjenderrave parotide. Limfonodet jane te zmadhuara e te infiltruar nga limfocitet B, qe kane mitoza te shumta. Per kete arsye ky demtim quhej dhe "pseudolinfoma", por nuk duhet nenvleftesuar ky fakt, pasi rastet me sindrom-en Sjögren rrezikojne 40 here me shume te zhvillojne limfome malinje te vertete, prandaj shpesh eshte gjykuar si semundje, qe mund te kaloje nga hiperplazia ne neoplazi malinje.

Bashkleshqerimi i inflamacionit te gjenderrave lakrimale me ato salivare dikur emertohej semundja e Mikulicz, por sot pranohet te quhet vetem sindroma Mikulicz, nje term i vaget, qe perfshine zmadhimin e gjende-rrave te loteve e te peshtymes pavaresisht nga shkaqet qe e kane provokuar.



### Sklerodermia (Skleroza sistemike progresive: SSP).

Eshte semundje sistemike kronike, e karakterizuar nga inflamacioni intersticial dhe skleroza progresive, qe prekin pothuaj te gjitha organet.. Interesimi i lekures ndeshet ne 95 % te semureve dhe duket se mbetet i perqendruar per shume vite, madje ne shume raste progredon e prek dhe organet viscerales, duke krijuar demtime te renda, qe behen shkak vdekje, si insuficiencia renale, insuficiencia kardiake, insuficiencia respiratore dhe sindroma e malabsorbimit.

Heterogjeniteti klinik i sklerodermise ka diktuar, qe kjo semundje te klasifikohet ne dy kategori:

a. *sklerodermia difuze*, e karakterizuar me fillimin dhe prekje gjeresisht te lekures, me progresim te shpejte e implikim te organeve;

b. *sklerodermia e kufizuar*, me prekje te lekures, te gishtinjeve e te fytyres, ndersa prekja sistemike shfaqet me vone. Kjo forme ka ecuri beninje dhe emerthet *sindroma CREST* (nga inicialet: Calcinoza, fenomeni Raynaud, Ezofagu i palevizshem, Sclerodaktilia e Teleangioektazia).

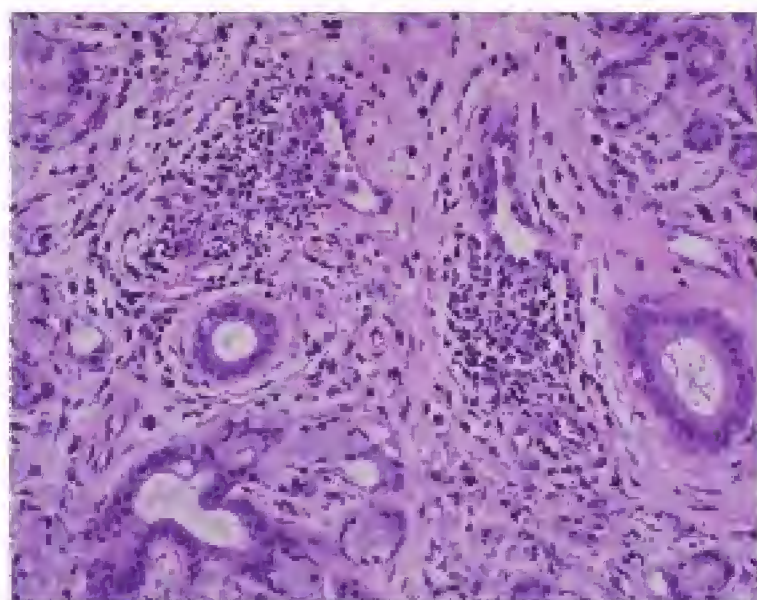


Fig. 6. 19. Fibroza rreth duktuseve gjenderrore, infiltrartet intersticiales (S. Sjögren)



Fig. 6. 20. SSP: skleroza difuze e shtrese s submukoze te ezofagut (teknika e trikromit)

**Patogeneza.** SSP eshte semundje kronike me shkakesi te panjohur. Mendohet se faktori shperthyes i fibrozës te tepruar, eshte kombinimi i pergjigjies imunitare anormale ne dëm te shtratit vaskular, qe çon ne grumbullim lokal te faktoreve te rritjes, qe nxisin proliferimin e fibroblasteve dhe mbi prodhimin e kolagenit. Nxitja e fibroblasteve eshte rruga patogenetike baze e SSP, çka eshte sugjeruar nga ndikimi ne kompleks i faktoreve te pranishem ne kete semundje si: a. shtimi i fibroblasteve dhe i sintezës se kolagenit; b. ndryshimet imunitare; c. implikimi i sistemit mikrovaskular. Keto rrethana jane konfirmuar edhe ne kultura indore, ku fibroblastet e te semureve me SSP sintetizojne dyfishin e sasise se kolagenit qe prodhon qeliza normale, por nuk njihet motivi: pse keto qeliza e mbysin indin me kolagen?.

Mendohet se qelizat TCD4+ ne pergjigjie te antigenit (i panjohur), grumbullohen ne lekure, ku leshojne citokinat, te cilat therrasin e aktivizojne qelizat inflamatore, si mastocitet dhe makrofaget. Infiltratet inflamatore permbajne pak qeliza dhe ndermjet tyre identifikohen qelizat TCD4+ te aktivizuara dhe qelizat TH2. Analiza molekulare e receptoreve te qelizave T infiltruese, sugjerojne se qelizat CD4+ te grumbulluara jane oligoklonale dhe shtrirja e tyre diktohet nga antigeni. Ne lekure dhe ne organet e tjera te prekura nga semundja, qelizat T dhe qelizat e tjera inflamatore çlirojne mediatoret si histamina, heparina, IL-1, IL-2, IL-13, TNF, PDGF, dhe TGF- $\beta$ . Disa nga keta mediatore si IL-13, TNF, PDGF, nxisin ne fibroblastet transkriptimin e genit, qe kodifikon per kolagenin dhe per



proteina të tjera të shtrojes ekstraqelizore si p.sh per fibronektinen. Fibroblastet mund të behen hiperaktive nga ndikimi i TGF- $\beta$  dhe përgjigjen me mbiprodhimin e kolagenit.

Në ecurine e SSP, demtimet vaskulare janë të hershme dhe konsistente, madje proliferimi i intimes verifikohet në 100 % të arterieve të gishtave të duarve, ashtu si shihen dhe zgjerimet e kapilareve me çarje të paretit dhe me bllokime të lumenit. Ansat kapilare të shtratit të thonjeve janë të deformuara në fazat e hershme të sëmundjes e me pas çduken. Ky kompleks demtimesh, është provë bindëse për implikimin e shtratit mikrovaskular në morfologjinë e kësaj sëmundje. Janë verifikuar dhe shenja të veçanta të demtimit endotelial (niveli i lartë i faktorit von Willebrand) dhe rritja e aktivitetit trombocitar (shtimi i agregateve trombocitare në gjakun qarkullues). Mendohet se mediatorët e tretshëm të çliuara nga qelizat inflamatore, veprojnë e demtojnë endotelin mikrovaskular, madje flitet për rolin e granzimes A, të lëshuar nga qelizat TCD4+, me veprim demtues mbi qelizat endoteliale. Ciklet e perseritura të demtimeve mikrovaskulare, çojnë në agregimin trombocitar dhe derdhjen e faktoreve PDGF dhe TGF- $\beta$ , që shpërthejnë fibrozën perivaskulare. Po ashtu dhe qelizat endoteliale të lënduara lëshojnë PDGF e faktore kemiotaktik për fibroblastet. Masat e kolagenit të depozituara krijojnë një qark vicioz me nxitjen dhe çlirimin të citokinave, që perseritet vazhdimisht e në mënyrë ciklike me depozitime të tjera kolageni. Prania e anomalive serologjike si hipergamaglobulinemia (50 % e rasteve), prania e antitrupave antinukleare (90 % e rasteve) dhe e faktorit reumatoid (25 % e rasteve), bëjnë të mendohet për rolin e mundshëm të një imuniteti humoral të ndryshuar.

Skleroza sistematike ka dhe një komponent genik dhe pse në asnjë të sëmurë nuk është identifikuar një gen i sëmundjes. Ndermjet lokuseve të implikuar në këtë sëmundje janë genet HLA të klases II, dhe genet që kodifikojnë ose rregullojnë prodhimin e proteinave të shtrojes ndërqelizore, përfshi dhe fibrilina-1. Në studimin e kësaj sëmundje, është verifikuar pjesëmarrja dhe e imunitetit humoral. Mbi 90 % e të sëmurëve kanë ANA. Një ndër keto antitrupa i drejtuar kundër DNA-topoizomerazës-1 (anti SD70), është tepër specifik dhe i identifikuar në 70 % të pacientave me SSP difuze. Të sëmuret që shprehin këtë antitrop, zhvillojnë fibrozën pulmonare dhe një sëmundje vaskulare periferike. Tjetri është antitropi anticentromer, që rasteset në 80 – 90 % të sëmurëve me sindromën CREST. Identifikimi i antitropit anticentromer është më pak specifik për sklerozën sistematike, pasi takohet dhe në rreth 30 % të sëmurëve me cirroza biliare primitive. Në disa të sëmurë, identifikohen antitrupa kundër kolagenit të tipit I e IV dhe kundër lamininës, por nuk është e qartë nëse ato janë rezultat i sensibilizimit përsosur kundër perberësve të indit bashkëlidhës, apo prodhohen nga demtimet indore.

**Morfologjia.** Prekja e organeve e prezanton SSP me një kuader të gjere morfologjik, por demtimet karakteristike janë në lëkurë, në traktin digjektiv, në sistemin muskuloskeletik, si dhe në vazat e gjakut, në zemer, në mushkeri dhe në nervat periferike.

**Lëkura.** Shumica e të sëmurëve pesojnë atrofi difuze sklerotike të lëkures, që fillon në majat e gishtinjeve të duarve, me pas shtrihen lart deri sa përfshijnë teresisht gjymtyret e sipërme, shpatullat, qafen e së fundi fytyrën dhe në raste me demtime të avancuara prek bustin e trupit, deri gjymtyret e poshteme. Demtimet morfologjike në lëkurë shprehin veçori sipas stadiut evolutiv.

- Në fazën e hershme të sëmundjes, lëkura bëhet edematoze, tendoset, fortësohet, zhduken rrudhat. Histologjikisht shihet edema dhe prani infiltrate limfocitesh TCD4+ me vendosje perivaskulare, edema e stromës dhe degjenerim i fibrave kolagene, që mbliqen duke krijuar zona homogjene eozinofile. Kapilaret e



kane membranen bazal me trashje te çrregullta, çka ndikon ne krijimin e demtimeve te endotelit dhe bllokimin e lumenit vaskular, me pasojat e njohura.

- Ne fazen e avancuar, zonat edematoza zevendesohen me fibroze difuze nga shtimi i tepruar i fibrave kolagene, qe depozitohen ne tufa te dendura e kompakte, duke pushtuar gjeresisht dermen, madje arrijne epidermen. Nga keto demtime, epiderma tendoset, hollohet e humb rrudhat e ne disa zona ka hiperpigmentime nga shtimi i melanines ne shtresen bazale. Nen lekure mund te formohen vatra kalçifikimi, nga nje here difuze, sidomos ne te semure me CREST.

- Ne fazat e avancuara, gishterinjt marrin forme boshti, behen te kufizuara ne levizjet artikulare, madje skleroza e lekures i terheq ne fleksion, duke krijuar pamjen e kthetrave. Demtimet sklerotike e shnderrojne lekuren e fytyres ne maske te ngurte, qe nuk shpreh emocione. Demtimet vaskulare ulin ne menyre te ndjeshme prurjet e gjakut e per rrjedhoje zhvillohen demtime atrofike te falangave terminale dhe formohen ulçera ne lekuren e gjymtyreve.

*Aparati i tretjes.* Preket ne 50 % te rasteve, ku shprehet me atrofi progresive te paretit, si rezultat i zevendesimit me fibroze te ashper te shtrese submukozale dhe muskulare ne te gjitha nivelet e tubit tretes, por me te shprehura jane ne ezofag. Nga keto ndryshime, ezofagu transformohet ne nje tub te ngurtesuar, me peristaltike te ulur (ne disa sektore humbet krejtesisht) dhe me segmente stenozaante. Mukoza e ezofagut atrofizohet e peson ulçerime.

Mikroskopikisht, ne tunica propria te submukozes dhe ne vete submukozen shihen depozita fibrash kolagene e infiltrate limfocitare rreth vazave, qe kane paretet te trashura nga modifikimet hialine (Fig. 6. 19). Prishja e funksionit te sfinkterit inferior te ezofagut zhvillon refluksin gastroezofageal, madje mund te shfaqet metaplazia intestinale e Barrett. Demtime te ngjashme peson dhe stomaku, zorra e holle dhe zorra e trashë, ku ndodh zhdukje e mikrovileve te qelizave te epitelit veshes, duke u nderlikuar me sindromen e malabsorbimit.

*Sistemi muskulo-skeletik.* Artikulacionet preken shpesh, por demtimet destruktive jane te rralla. Pergjithesisht, zhvillohet sinoviti inflamator me infiltrate limfoplazmocitare te vendosur ne aggregate, hipertrofia e hiperplazia e indeve te buta sinoviale, qe perfundojne me fibroze difuze. Ne ecurine e semundjes preken dhe muskujt, duke filluar nga grupet proksimale dhe gradualisht, me progresimin e semundjes zbresin e prekin dhe muskujt distale. Dukurite sklerotike interesojne intersticin e muskulatures, ndersa ne polimiozite demtohen vete fibrat muskulare.

*Veshkat.* Preken ne 50 % te semureve me SSP, duke u prezantuar me a. demtime te arterieve intrarenale; b. demtime aspecifike te glomerulave.

Prekja e arterieve te veshkes eshte e dukeshme, sidomos arteriet interlobulare, qe pesojne trashje te ekzagjeruar te intimes si pasojë e proliferimit koncentrik te qelizave intinale e shtimit te strukturave fibrilare ndermjet te cilave shihen depozitime mucinoze intesisht fijore, qe jane te ndjeshem ne ngjyrimet per proteinat dhe per mukopolisaharidet acide. Keto modifikime ngushtojne lumenin e arterieve e behen pergjegjese per hipertensionin arterial, qe godet 30 % te semureve me SSP, nder te cilet 20 % shprehin hipertension malinj.

Ne te semuret me SSP, qe nderliokohet me hipertension arterial, demtimet e paretit arterial jane te theksuara dhe trashja e intimes shoqerohet me depozitime fibrinoide, qe shpesh implikojne dhe arteriolat, qe pesojne tromboza dhe zhvillojne infarkte te parenkimes veshkore. Rreth 50% e te semureve vdesin nga insuficienca renale. Demtimet glomerulare jane aspecifike, te shprehura me shtim te moderuar e vatrort te qelizave mesangiale e me trashje te çrregullta e segmentare te membranës bazale glomerulare. Keto ndryshime mund te jene te lidhura dhe me ndikimin e hipertensionit arterial.



*Mushkerite.* Dëmtimet tipike të mushkerive janë fibroza difuze intersticiuale dhe alveolare, të shoqeruara me me interesim të rrjetit vazal intrapulmonar. Në disa raste, fibroza shprehet me trashje të septeve interalveolare, ndërsa në raste të tjera fibroza pushton hapsirat alveolare, duke krijuar çarje të septeve, që shndërrohen në kavitete të mëdha me pamje kistike, që në format e rënda të SSP, shtrihen në të gjithë mushkerinë duke krijuar makroskopikisht pamjen e hojve të bletës. Ky dëmtim pulmonar, së bashku me fibrozën intensive intersticiuale, manifestohen klinikisht me dispne të rënde.

*Zemra.* Krahas dëmtimeve të arterieve koronare të ngjashme me ato në veshka, mund të konstatohet dhe fibroza intersticiuale e shoqëruar me infiltrate perivaskulare. Në varesë të shtrirjes së fibrozës, lëndohet dhe sistemi konduktor, çka provokon defekte në percjelljen e impulseve atrio-ventrikulare të shprehur me aritmi e dekompenzim kardial.

#### ***Korrelacione kliniko-morfologjike.***

SSP është sëmundje, që prek tre herë më shpesh femrat se meshkujt. Dëmtimet në lëkurë shprehen me edema simetrike, trashje e ngurtësim të gishtrinjëve, shpesh të shoqëruara me fenomenin Raynaud, i cili në disa raste paraqitet si shenja e parë e sëmundjes. Shenjat artikulare, si dhimbja e moslevizja e gishtrinjëve dhe e kyçeve, mund të imitojnë dhe artritin reumatoid.

Mbi 50 % e të sëmurëve, si rezultat i fibrozës së parëtit dhe e moslevizshmërisë të ezofagut, kanë disfagi, që së bashku me dëmtimet intestinale sidomos me malabsorbimin, shkaktojnë anemi dhe rënie të peshës trupore. Dëmtimet e arterieve mesenterike shprehen me dhimbje barku dhe ilus. Fibroza intersticiuale pulmonare përveç dispne, mund të shkaktojë disfunkcion të zemrës së djathtë të shprehur me insuficiencë kardiovaskulare, ndërsa miokardioskleroza krijon aritmi, që në format e rënda perfundon me dekompenzim të zemrës. Dëmtimet në veshka, në rreth 70 % të sëmurëve manifestohen me proteinuri të lehtë, por mund të jete dhe intensive e shprehur me sindromë nefrotike. Nderlikimi më i rënde në veshka është hipertensioni arterial malinj, me insuficiencën renale vdekjeprurëse.

Sindroma CREST manifestohet me kalçinoze të nënlekures (C), fenomenin e Raynaud (R), disfunkcion të ezofagut (E), skleroze e përqëndruar në lëkurë dhe në gishtrinjte e duarve (sklerodaktilia), me teleangioektazi (T), si dhe me prani antitropash anticentromer. Sa më vonë të zhvillohen dëmtimet organore (ezofagu, mushkerite dhe mëlçia - cirroza), aq më gjatë jetojnë të sëmurët.

Njihet dhe një formë e lokalizuar sklerodermie e emërtuar sëmundja Morfea, që karakterizohet me prani dëmtimesh vetëm në lëkurë, të shprehura në trajtë njollash të gjera ngjyrë violet në çdo pjesë të trupit, të shoqëruara me një ndjesi kruarje bezdisese. Gjatë kësaj forme të lokalizuar e me ecuri kronike, mund të preken dhe gishtrinjt e duarve (sklerodaktilia), por në ndryshim nga skleroza sistemike difuze, nuk preken organe të tjera dhe prognoza është e mirë.

#### **6. 4. 4. Sindromat e imunodeficiencës.**

Kur reaksionet e mbrojtjes imunitare pesojnë thyerje selektive të ekuilibrit biologjik dhe organizmi behet "tolerant" ndaj pranisë të agjentëve të huaj, pra behet i paafte të zhvillojë përgjigje imunitare, në keto raste ndodh shuarje imunitare. Në grupin e gjendjeve me shuarje të imunitetit, përfshihet një kategori homogjene manifestimesh patologjike, të quajtura sindromë të imunodeficiencës, që janë klasifikuar në dy grupe:

- a. sëmundje të imunodeficiencës paresore, që janë pothuajse gjithmonë genike;
- b. imunodeficiencat dytesore, që lindin si nderlikime gjatë infeksioneve, në disa sëmundje malnutritive, gjatë plakjes, ose nga efekte anësore gjatë mje-



kimit te gjate dhe intensiv me immunosupresor, me radioterapi e kemioterapi.

Si format paresore e dytesore, individualizohen me kerkime laboratorike, ku vleresohet shkalla e shmangies ose mungesa e pergjigjies imunitare.

#### **Imunodeficiencat paresore.**

Ky grup patologjishe eshte i percaktuar genetikisht dhe mund te interesojne imunitetin qelizor dhe humoral, ose mekanizmat aspecifik te mbrojtjes nga ana e bujtesit, qe mediatohet nga komplementi, por mund te interesojne dhe fagocitet e qelizat Natyral Killer. Shume nga imunodeficiencat paresore shfaqen ne femijerine e hershme, ne moshat deri ne dy vjec dhe demaskohen ne terrenin e semundjeve infektive, qe prekin keto moshat. Semundjet me kryesore te imunodeficiencave paresore jane:

**Sindroma Good.** Eshte forme ku bashkeshoqerohen nje neoformacion epitelial i timusit dhe hypoplazia limfoide difuze, te shprehura me shuarje teresore te imunitetit qelizor dhe humoral, qe sigurisht jane me pasoja vdekjeprures.

**Agamaglobulinemia e Burton e lidhur me kromozomin X.** Eshte me e shpeshta ndermjet formave paresore, e karakterizuar nga paafesia e diferencimit te limfociteve pre-B ne limfocite B mature. Ne keto semundje, maturimi i qelizave B nderpritet pasi jane formuar vargjet e renda te imunoglobulinave, te cilave nuk u bashkangjiten vargjet e lehta, keshtu qe imunoglobulina nuk kompletohet e nuk transportohet nga membrana qelizore. Ne citoplazem te ketyre qelizave gjinden vetem vargjet e renda. Kjo semundje lidhet me kromozomin X, madje njihet geni Btk pergjegjes, i cili ndodhet ne krahun e gjate (Xq21.22) te ketij kromozomi.

Semundja ndeshet vetem ne femije te seksit mashkull dhe behet evidente ne moshen pas 6 muajsh, kur çduken imunoglobulinat me origjine nga nena, ndersa ato te vetat ende nuk jane prodhuar. Ne keto rrethana mjafton nje infeksion nga bakterie piogene (stafilokoku o hemophilus influenzae) dhe foshnja te zhvilloje episode te renda faringiti, bronkiti, bronkopneumoni, otite media, infeksione te lekures, eneterite etj.

Ne keto semundje eshte verifikuar deficienca paresore e qelizave B, te cilat mungojne ose jane te pakta ne gjak, nderkohe qe ne palcen e kockave shihet numer normal i qelizave pre-B dhe i qelizave te medha limfoide me permbajtje IgM ne citoplazem, por pa imunoglobulina te membranës. Bllokimi i diferencimit te limfociteve i shkaktuar nga mutacioni i tirozinëkinazes citoplazmike, e quajtura B-cell tyrosinëkinaza (Btk), ben qe te mos prodhohen vargjet e lehta e te mos kompletohet struktura e imunoglobulinave.

Ne limfonode, ne shpenetke, ne palcen e kockave dhe ne indin bashkelidhes mungojne plazmocitet. Limfonodet dhe shpenetka kane folikuj pa ose me qendra germinative te reduktuara; tonsillat jane pak te zhvilluara, pothuajse rudimentare. Nga keto difekte, organizmi i femijes nuk eshte ne gjendje te prodhoje antitrupa kunder infeksioneve bakteriale, ose virale dhe as te reagoje ndaj vaksinave. Te semuret kane sasi normale qelizash T qarkulluese dhe indore, qe ruajne funksionet si ne testin e hipersensibilitetit te vonuar dhe ne flakjen e transplantit. Te semuret me sindromen e Burton preken shpesh nga semundjet autoimmune te indit bashkelidhes (LES), madje rreth 20 % e tyre zhvillon nje forme artriti pa dhimbje, i ngjashem me artritin reumatoid, qe i pergjigjet mjekimit me gamaglobulina.

**Deficienza e izoluar e IgA.** Eshte semundje e shpeshte, me rastisje 1 rast ne 600 banore, e shprehur me ulje, deri ne mungese totale te IgA serike dhe te asaj sekretore. Ndeshet si semundje familiare, por mund te jete dhe e fituar e shoqeruese e toxoplazmozës, fruthit e semundjeve te tjera me origjine virale.

Kohet e fundit eshte konstatuar se disa subjekte me deficit te IgA kane dhe deficite te nenklasave IgG2 e IgG4. Te semuret me deficit te IgA pesojne infek-



sione të perseritura si bronkopneumoni, sinuzite, diarre e janë shumë të ndjeshëm ndaj infeksioneve virale dhe preken nga afeksione alergjike të traktit respirator e nga semundje autoimmune (LES, AR). Defekti baze i semundjes lidhet me anomalite në diferencimin e limfociteve B, prodhues të Ig A. Normalisht, limfocitet B shfaqen në javën e 12 të fetusit, por janë të papjekura e krahas IgA, kanë edhe IgM e IgD sipërfaqesore. Transformimi i tyre në qelizë B të paisura me IgA fillon në çastin e lindjes, megjithatë limfocitet me IgA të adulti, shprehin dhe IgM e IgD sipërfaqesore. Në shumicën e të semurve me deficiet selektive të IgA, numri i qelizave B-IgA pozitive është në kufijt e normës, por janë një fenotip i papjekur, që nuk arrijnë të sekretojnë IgA. Në rreth 40 % të semurve është gjetur prania serike e antitrupave anti IgA, por ende nuk është bërë e njohur, nëse ky fakt ka vlerë sinjifikative në etiologji, ndërkohë që ka vlera klinike, pasi gjatë transfuzioneve të gjakut në rastë me përmbajtje IgA, disa të semurë zhvillojnë reaksione anafilaktike.

**Sindroma Di George ose hypoplazia timike.** Përfaqeson shembullin e deficietit selektiv të qelizave T, që rrjedhin nga mungesa e harkut të tretë dhe të katërt brankial, që normalisht i japin origjinën timusit, paratiroides dhe disa qelizave parafolikulare. Sindroma Di George është rezultat i mungesës të efektit rregullator të timusit mbi sistemin imunitar. Të semurët kanë mungesë të përgjigjes imunitare qeliza-mediata (hipoplazia ose mungesa e timusit), bëjnë episode tetanie (mungesa e paratiroides), si dhe kanë anomali kongjenitale të zemrës e të vazave të mëdha të gjakut, kanë pamje anormale të gojës, të veshëve e fytyrës. Mungesa e imunitetit qeliza-mediata reflektohet me nivel të ulët limfocitesh qarkulluese, që njekohesisht janë të paafte në mbrojtjen kundër myknave e viruseve. Indet limfatike kanë sasi normale plazmocitesh, por zonat T të organeve limfatike, zonat parakortikale timo-dipendente në limfonode dhe zona periarteriolare në shpenetke, kanë pakesim të ndjeshëm të këtyre qelizave. Roli i anomalive të zhvillimit të timusit në lindjen e sindromës Di George është provuar gjatë mjekimit të disa të semurve me hormonet e timusit (timozina), si dhe në transplantet e timusit fetal ose të epitelit timik. Janë verëjtur dhe rastë të semurësh me sindromën Di George të pjesëshme, madje në këta fëmijë funksioni i qelizave T përmirësohet me rritjen dhe rreth moshës 5 vjeçe mund të korigjohet gjendja e deficietit imunitar. Sindroma e Di George nuk është hereditare. Në themel të saj është delecioni i një geni në krahun e gjatë të kromozomit 22 (22q11), që identifikohet në rreth 90 % të këtyre të semurve.

**Imunodeficienca e kombinuar e rëndë** (Severe Combined Immuno Deficiency: SCID). Është formë e rëndë imunodeficiençe hereditare, me defekte të imunitetit humoral dhe qeliza-mediata. Efektet e këtij deficieti janë të ndryshme, kështu forma e quajtur klasike, e shkaktuar nga mungesa e njekohëshme e limfociteve T dhe B është shumë e rrallë dhe e rëndë, ndërsa forma më e shpeshtë, lidhet me kromozomin X dhe ndeshet kryesisht në fëmijet e seksit mashkull. Kjo formë rrjedh nga një mutacion në vargun komun gama, që përben një subunitet të receptoreve për një seri citokinash si IL-2, IL-4, IL-7, IL-11 e IL-15. Si shihet, defekti funksional i citokinave ndikon, që të mos nxitet zhvillimi normal i limfociteve T e për rrjedhojë këta të semurë kanë mungesë limfocitesh.

Pjesa tjetër e rastëve me SCID janë semundje hereditare autosomike reçesive, kryesisht nga mungesa e ADA (adenozinëdeaminaza), një enzime, që merr pjesë në metabolizmin e purinave. Deficieti i ADA, shkakton grumbullim të adenozinës dhe të dezoksiadenozinëtrifosfatit, që janë lëndë toksike për limfocitin T. Një numër i vogël rastesh me SCID lidhet me mungesën e shprehjes të molekulave MHC-klasë II, që nga ana e vet shtyp funksionin e limfociteve T helper CD4+,



tuara nga Pneumocisti i Carini, te shoqeruar me imunodepresion te rende ne subjekte te rinj, te seksit mashkull dhe homoseksual. Ky raport shenoi fillimin e epidemise te nje semundje, qe u perkufizua SIDA ose AIDS.

Rreth mesit te vitit 1983, numeri i te semureve me AIDS u shtua ne 1350 raste, te cilet kishin dhe infeksione oportunistike te shumte e vdekshmeri te larte. Ne vitin 1988, vetem ne USA numuri i ketyre te semureve arrijti ne 55 000 raste, ne 1996 u diagnostikuan 500 000 raste, ne 2002 numuri i te semureve arrijti ne 900 000 raste. Ne baze te dhenave serologjike vleresohet se 1.5 milion individua kane qene ne kontakt me virusin e SIDA.

Aktualisht rastet jane shumfishuar e semundja ka nritje progresi-ve e perhapje me te vertete pandemike, me incidence shqetesuese, qe vleresohet 1 : 2500 banore. Ne vitin 2005, ne bote HIV preku 60 miljon persona dhe shkaktoje 20 miljon vdekje. Ne vitin 2007 rezultuan 33, 2 miljon persona te prekur nga HIV, nga te cilet 15,4 miljon femra (me pakesim te rasteve ne krahasim me 2006 ku ishin regjistruar rreth 39,5 miljon femra).

Ne vitin 2007 u regjistruan 2,1 miljon te vdekur nga SIDA dhe nga nderlikime ose nga semundje te lidhura me SIDA, ndersa ne vitin 2008 kane vdekur mbi 400 000 femije me SIDA.

SIDA eshte denoncuar nga mbi 100 shtete te botes. Raporti meshkuj - femra eshte 1,7:1, por ne Europe, Amerike, Azi, Oqeani e ne Lindjen e Mesme, prekja e meshkujve mbizoteron ne raporte 16 meshkuj ndaj 1 femre. Ne perpjeket per te individualizuar e per t'i dhene uniformitet diagnozes se SIDA, Qendra e Kontrollit te Semundjeve (USA) dhe OMS propozuan nje klasifikim (1988), qe e ndane kuadrin e gjere te infeksionit nga HIV ne tre kategori:

**Grupi i 1°:** infeksione me HIV te shoqeruara me infeksione dytesore ose me neoplazi malinje te specifikuara nder te cilat mund te rendisim:

- Infeksione nga protozoaret dhe helmintet (kriptosporidioza, pneumokistoza, toksoplazmoza, strongiloidoza etj.
- Infeksione nga mykna (kandidoza, kriptokokoza, histoplazmoza, kokcidio-mikoza etj)
- Infeksione bakteriale (mykobakteri i tuberkulozit, salmonella, nokardioza)
- Infeksione virale (citomegalovirus, VHS, Virusi i Variçeles e Zoster, virusi i leukoencefalopatisë multifokale te diseminuar etj.)
- Neoplazi malinje (limfoma Burkitt, sarkoma Kaposi, limfoma imunoblastike e qelizave B, limfoma primitive dhe limfomat e sistemit nervor qendror etj).

**Grupi i 2°:** infeksione me HIV, me manifestime te tjera te specifikuara, por me mungese infeksionesh dytesore, ku perfshihen subjektet e konsideruar para-SIDA, ose me kompleksin e nderlidhur me SIDA (ARC).

**Grupi i 3°:** infeksione me HIV te paklasifikuara ne dy kategorite e siperme. Ketu perfshihen manifestimet e infeksionit akut nga HIV, si limfadenopatia akute, meningiti aseptik, mononukleoza infektive dhe nje sindrome e ngjashme me mononukleozen infektive. Studimet epidemiologjike sugjerojne se subjektet me te rrezikuar nga infek-sionet me HIV jane kategorite e me poshteme:

° *Homoseksualet dhe biseksualet*, perfaqesojne 50 % te viktimave nga SIDA.

° *Heteroseksualet* (meshkuj e femra), qe pas kontaktit seksual me nje te semure te prekur nga HIV, mbeten te infektuar. Ne vitet e fundit, me intensifikimin e edukimit shendetesor dhe zbatimin e masave parandaluese (perdorimi i prezervativave) ne relacionet seksuale jasht martesore dhe ne veçanti me prostitutat, ka ndikuar, qe numuri i rasteve me SIDA ne kete kontigjent popullate te paksohet dhe aktualisht perfaqeson vetem 10 % te semureve me SIDA.



° *Toksikodipendentet*, posaçerisht konsumatorët e drogave me rrugë endovenoze, me injeksione në nënlekure dhe intramuskulare. Kur disa drogaxhi përdorin te njëjten shiringë, ka ndikuar, që ata të mbeten viktimë të infeksionit nga HIV; madje në 5 vitet e fundit këto raste janë rritur nga 17 % (1995) në 20 - 26 % (2008) të numrit total të sëmundjeve me SIDA.

° *Hemofiliket*, në veçanti grupi i të sëmundjeve, që kanë marrë sasi të mëdha koncentratë të faktorit VIII ose të faktorit IX para vitit 1985, kur gjaku dhe nënprodhimet e gjakut aplikoheshin pa kontroll serologjik për HIV, kështu që shumë nga këta të sëmundjeve, për fat të keq, kanë mbetur të infektuar nga HIV. Aktualisht, ky kontigjent përben rreth 1 % të rasteve me SIDA.

° *Individa me transfuzione gjaku e derivate të gjakut jo hemofilik*, përfaqësojnë 2 - 2,5 % të rasteve me SIDA dhe kryesisht janë të sëmundjeve në gjendje të rëndë, që kanë pasur nevojë për transfuzione të perseritura gjaku, plazme, trombocitësh ose derivate të tjera të gjakut, të dhuruar nga persona të infektuar me HIV, të cilët nuk i janë nënshtruar kontrollit serologjik për këtë sëmundje, si ndodhi në Rumani, ku u infektuan 200 fëmijë, që moren gjak me përmbajtje virusi të SIDA.

° *Fëmijë të lindur nga nëna të prekur nga SIDA*. Infektimi i fëmijes ndodh si gjatë shtatzanisë, gjatë aktit të lindjes ose menjëherë pas lindjes. Pothuajse 2 % e rasteve me SIDA janë të moshës pediatrike, madje në vitin 2008 janë raportuar 600 000 raste të reja në bote në fëmijë. Në kontigjentin e fëmijëve të prekur nga SIDA, 90 % janë infeksione të transmetuara nga nëna gjatë aktit të lindjes dhe vetëm 10 % janë raste me hemofili, ose raste, që i janë nënshtruar transfuzioneve të gjakut e të hemoderivateve të gjakut pa kontroll serologjik.

° *Rrethana rrezikuese të veçanta*. Rreth 2,8 % e të sëmundjeve me HIV, që i perkasin popullatës të Haitit, kanë një veçori epidemiologjike. Dhe pse janë të infektuar me HIV, nuk përfshihen në asnjë nga grupet e mesipërme. Për rrethanat e veçanta, deshmim dhe dinamika e epidemiologjisë të SIDA në Afrikë, që është e ndryshme nga ajo në USA dhe në vendet Europiane.

### **Etiologjia.**

Shkaktori i kësaj sëmundje është retrovirusi human HIV, i familjes lentivirus. Në të sëmundjet me SIDA janë izoluar dy grupe HIV genetikisht të ndryshme, por ngushtesisht të lidhur mes tyre HIV-1 dhe HIV-2. Tipi më i zakonshëm, HIV-1 shkakton SIDA në USA, në Europë dhe në Afrikën Qendrore, ndërsa HIV-2 shkakton një sëmundje të ngjashme në Afrikën Perëndimore dhe në Indi. Dhe pse dallohen mes tyre, HIV-1 e HIV-2 kanë të përbashkët disa antigene.

Për diagnozën e SIDA përdoren testet specifike për HIV-2, ndërsa për kontrollin e dhuruesve të gjakut praktikohet screening për seropozitivitet HIV-1 dhe për HIV-2. Të dy viruset kanë tropizëm për molekulën CD4 e për rrjedhojë për qelizat T CD4+, që janë objekti i infeksionit viral.

Të dy retroviruset HIV-1 e HIV-2 janë citolitik për limfocitet T dhe provokojnë immunodeficiency të rëndë.

**Struktura e HIV.** Ashtu si të gjithë retroviruset e tipit C, virioni i HIV-1 ka formë sferike dhe përmban një thelb (core) elektrondense të rrethuar me mantel lipidik, me prejardhje nga membrana e jashtme e qelizës bujtëse (Fig. 6. 21). Në brendësi ndodhet i ashtuquajti thelb i virusit, që përmban proteinat e kapsidës p24, proteinën nukleokapsidike p7/p9, dy kopie RNA genomike dhe katër enzima virale (proteaza, transkriptaza inverse, endonukleaza dhe integraza). Proteina p24 është antigeni viral lehtësisht i identifikueshem dhe objekt i antitrupave që përdoren për diagnozën e HIV me testin immunoenzimatik (ELISA). Manteli mbështjelles i virusit përmban dy glikoproteina: gp120 e vendosur nga jashtë, e cila luan rol në sulmin e virusit kundër qelizave dhe gp 41 e vendosur në anën e brend-



deshme të membranës. Genoma provirale e HIV përmban gene kodifikuese si: *gag* (faktori nukleokapsidik), *pol* (për transkriptazën inverse, proteazën, integrazën dhe ribonukleazën), *env* (për proteinat veshese virale, që mediatojnë lidhjen me qelizën CD4 dhe për fuzionimin e membranës), që respektivisht kodifikojnë proteina të ndryshme virale. Prodhimet e genit *gag* dhe *pol*, fillimisht perkthehen në proteina të mëdha pararendese dhe më pas fragmentohen nga proteaza për të krijuar proteina mature.

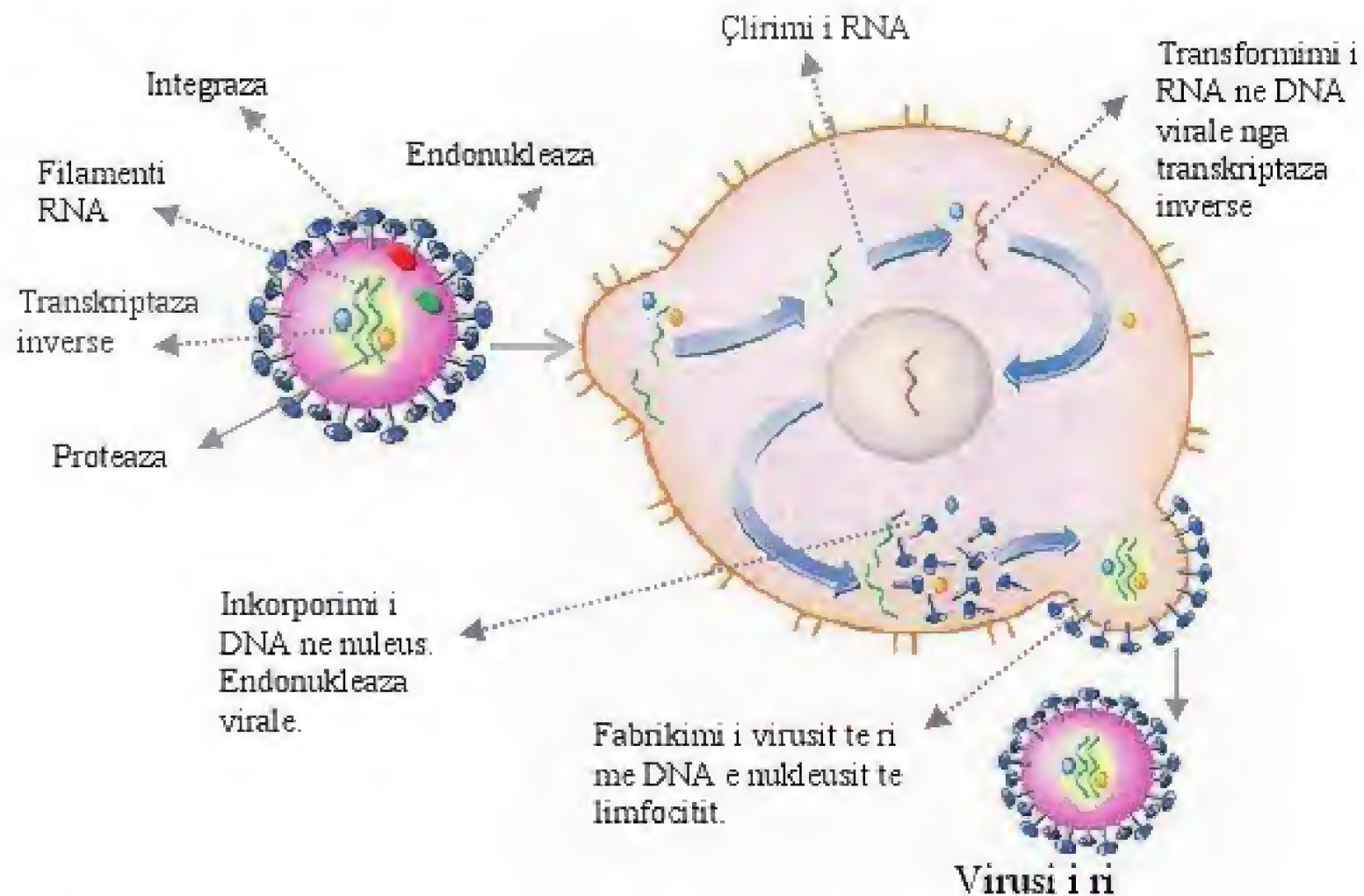


Fig. 6. 21. Hyrja e virusit në limfocitin T4. me ndërmjetësi të enzimës TR.

brendesi ndodhet i ashtuquajturë thelbi i virusit, që përmban proteinat e kapsidës p24, proteinën nukleokapsidike p7/p9, dy kopie RNA genomike dhe katër enzima virale (proteaza, transkriptaza inverse, endonukleaza dhe integraza). Proteina p24 është antigeni viral lehtësisht i identifikueshem dhe objekt i antitropave që përdoren për diagnozën e HIV me testin imunoenzimatik (ELISA). Manteli mbështjelles i virusit përmban dy glikoproteina: gp120 e vendosur nga jashtë, e cila luan rol në sulmin e virusit kundër qelizave dhe gp 41 e vendosur në anën e brendshme të membranës. Genoma provirale e HIV përmban gene kodifikuese si: *gag* (faktori nukleokapsidik), *pol* (për transkriptazën inverse, proteazën, integrazën dhe ribonukleazën), *env* (për proteinat veshese virale, që mediatojnë lidhjen me qelizën CD4 dhe për fuzionimin e membranës), që respektivisht kodifikojnë proteina të ndryshme virale. Prodhimet e genit *gag* dhe *pol*, fillimisht perkthehen në proteina të mëdha pararendese dhe më pas fragmentohen nga proteaza për të krijuar proteina mature.

Viruset përmbajnë dhe pesë gene të tjera, ndër të cilët 4 prej tyre kryejnë role rregullatore dhe që kondicionojnë patogjentitetin viral si: *vif* (faktori infektues i virusit), *tat* (transaktivizuesi, ka rol përcaktues në replikimin e virusit), *rev* (rregulluesi i ekspresionit viral, nxit daljen nga berthama të RNA jokomplete), *nef* (padrejtësisht është quajtur faktori i gabimit), ndërsa i pesti *vpr*, ndalon ciklin qelizor në fazën G2 dhe lehtëson infektimin e makrofagut me HIV.

Është interesant fakti, se në disa të sëmurë, që kanë bërë transfuzion me gjak të infektuar me një shtam HIV, që nuk përmban genin *nef*, nuk zhvillojnë sëmu-



ndjen e SIDA. Identifikimi i ketyre geneve, ka sugjeruar se ata mund të behen objekt i favorizuar i veprimit të ilaçeve kundër virusit. Akuza që, HIV është shkaktari i SIDA është provuar nga shumë të dhëna. Ky virus është izoluar në qelizat limfoide, në sperme, në sekrecionet vaginale, në peshtymë, në urine, në serum, në lëngun cerebrospinal të semurve me SIDA, por edhe në subjekte të rrezikuar nga semundja. Keto viruse nuk janë izoluar në asnjë person të shëndoshe. Në 90 % të pacientëve janë identifikuar antitrupa kundër mbështjelleses proteinike të "thelbit" të virusit, nderkohe, që keto antitrupa nuk janë gjetur në popullatën e shëndoshe.

Është konfirmuar se HIV-1 është shkaktar i SIDA, ndërsa HIV-2 shkakton në një semundje të ngjashme me atë që shkakton HIV-1, sidomos në banorë të Afrikës Perëndimore dhe Hindi. Është interesante se HIV-2 ka ngjashmëri me të madhe (mbi 70 %) me virusin SIV, që është shkaku i imunodeficiencës në majmunat, se sa me HIV-1 (40 %), çka sugjeron për një origjinë të përbashkët të tyre. Analiza molekulare e shtameve të ndryshëm të HIV-1 ka treguar një ndryshueshmëri të konsiderueshme në disa pjesë të genomes virale. Shumica e variacioneve grumbullohen në disa glikoproteina të mbështjelleses dhe me që përgjigjia immune humorale ndaj HIV-1 drejtohet kundër mantelit të virusit, kjo rrethane përben vështirësi në prodhimin e një vaksine të vetme.

Në baze të studimeve genike, HIV ndahet në tre nëngrupe, të emërtuar: M (i madh), O (outlier - i huaji, i përjashtuari) dhe N (as M as O). Viruset e grupit M janë më të shpeshtë në botë dhe janë ndare në nëntipa të emërtuara me germa nga A në K. Keto nëntipe dallohen mes tyre nga shpërndarja gjeografike, si p.sh nëntipi B është më i shpeshtë në Europën Perëndimore dhe në USA, nëntipi E takohet kryesisht në Tajlandë, ndërsa nëntipi C ka përhapje në Hindi, Etiopi dhe në Afrikën Mesdhetare.

### **Patogeneza.**

Mekanizmat e zhvillimit të AIDS janë komplekse e të ndërvarrur mes tyre dhe përfundimisht shprehen me imunodepresion të rëndë. HIV infekton dhe demton shumë inde, por objektet kryesore janë sistemi imunitar (imuniteti qelizë-mediat) dhe sistemi nervor qendror.

**Cikli jetësor i HIV.** Preferenca e virusit HIV për limfocitet T lidhet me molekulën CD4, që është receptor me pëlqyeshmëri të lartë për këtë virus, çka shpjegon tropizmin selektiv të virusit për qelizën CD4<sup>+</sup> dhe me qelizat e tjera CD4<sup>+</sup>, si dhe për monocit/makrofaget dhe qelizat dendritike. Është vërtetuar se lidhja me CD4 nuk është e mjaftueshme për infeksionin. Që virusi të hyjë në qelizë duhet që gp120 i HIV, të lidhet dhe me proteinën e tjetër të sipërfaqes qelizore (bashkëreceptoret) si me dy receptoret e kemokinave CCR5 e CXCR4, që luajnë rol ndërmjetësues. Mbështjellsja e HIV përmbanë dy proteina, gp120 në sipërfaqe, që është e lidhur në mënyrë jokovalente me proteinën e dytë transmembranore gp41. Hapi i parë i infeksionit është lidhja e gp120 me molekulën CD4, që çon në formimin e një situsi të ri njohjeje në gp120 për CCR5 ose CXCR4. Në vazhdim ndodh ndryshimi i gp41, që i bashkëngjitet një peptid, i cili favorizon shkrirjen e membranës qelizore (limfociti T ose makrofagu), duke krijuar ngjithjen e virusit me citoplazmën qelizore. Me pas ndodh fuzionimi nga ku thelbi i virusit, që përmban genomën e HIV, deperton në brendësi të citoplazmës. Pasi hyjnë në qelizë, genoma me RNA të virusit pëson transkriptimin invers, që çon në formimin e cDNA (DNA provirale). Në qelizat T në qetësi, cDNA, si dhe HIV mund të qëndrojnë në citoplazmë në formë lineare episomale, ndërsa në qelizat T, që janë në ndarje, cDNA hyjnë në brendësi të berthamës dhe integrohet në genomën e qelizës bujtëse. Nga ky çast, provirusi mund të qëndrojë i fiksuar në kro-



mozom për muaj dhe vite, çka justifikon ecurine e ngadalte të infeksionit, përndryshe DNA provirale mund të transkriptohet, duke formuar një virus të plotë, që sython në membranën qelizore bujtëse, nga shkeputet si virus i lirë (Fig. 6. 21). Ky tip infeksioni proliferues, kur shoqërohet me sythime (replikime) të shumta e çon qelizën në vdekje. Plotesimi i ciklit jetësor nga virusi në qelizën e infektuar, ndodh vetëm kur qeliza aktivizohet, madje në shumicën më të madhe të qelizave TCD4+, aktivizimi viral çon në tretjen e qelizës, gjendje kjo që shprehet klinikisht me limfopeni.

Shkatërrimi i qelizave TCD4+ është pasoje dramatike e infeksionit nga HIV, ndërsa monocitet dhe makrofaget që shprehin molekula CD4+ dhe që janë të infektuar nga HIV, në fakt janë refraktare ndaj efekteve citotoksike të virusit. Keto rrethana tregojnë se monociti dhe makrofagu mund të bëhen rezerva kryesore e konservimit të HIV në organizëm e nga ana tjetër mund të jenë “Kali i Trojes”, pra një mjet transporti i HIV, duke e shtetëguar virusin në organe të tjera, sidomos në tru. Nuk përjashtohet mundësia që monociti i infektuar, ta transferoj direkt virusin në qelizën T CD4+, sidomos kur të dy keto qeliza hyjnë në kontakt të ngushtë ndërmjet tyre gjatë procesit të prezantimit të antigenit.

Cikli jetësor i virusit latent në qelizat e infektuara, kompletëhet vetëm kur qeliza aktivizohet dhe në rastin e limfociteve TCD4+ përfundon me shkrirjen e vetë qelizës. Ky rizgjim i HIV në brendësi të DNA-s qelizore, është aq i vrullshëm dhe i rrezikshëm, sa ky “gjigand i vogël” nuk ndalon më në zhvillimin e proceseve shkatërrues. Megjithatë vdekjen e shumë qelizave TCD4+, numri i tyre në gjakun periferik mbetet pak a shumë stabil në periudhën e latencës klinike dhe viremia është e ulët.

Krahas vdekjes qelizore të shkaktuar nga infeksioni produktiv, nderhyjnë dhe faktore të tjera, që kontribuojnë në humbjen e qelizave T helper. Ndërmjet këtyre mekanizmave mund të rendisim:

- humbja e perkursoreve imatur të limfociteve TCD4+, kryesisht nga ndikimi i infeksionit direkt;
- fuzionimi i qelizave të infektuara me qelizat e pa-infektuara, që çojnë në formimin e sinciciumeve gjigandoqelizor;
- apoptoza e qelizave TCD4+ të pa-infektuara, si pasoje e lidhjes të gp120 me molekulën CD4.

Nga humbja e limfociteve TCD4+, ndodh përmbysja e raportit CD4/CD8 në gjakun periferik (nga 2 bëhet 0.5). Ky deficiet sasior, i redukton aftësitë proliferative të qelizave T të nxitura nga antigeni, ul prodhimin e citokinave (IL-2, IFN- $\gamma$ ) dhe pakeson sinjalet intraqelizore etj.

**Transmetimi i HIV-1**, mund të kryhet me anë të marrëdhënieve seksuale, me rrugë parenterale (injeksionet) dhe me kalimin e virusit nga nëna e infektuar në të porsalindurin.

*Transmetimi me rrugë seksuale* i virusit është rruga më e shpeshtë, sidomos në meshkujt homosksuale e biseksuale, që përbejnë numurin më të madhë të rasteve me SIDA. Rreziku i infeksionit rritet me shtimin e numrit të partnerëve seksual dhe me frekuencën e raportit të pederastive pasive.

Transmetimi heteroseksual është mënyra më komune e përhapjes të HIV në shumë vende, aq sa në një periudhë të gjatë kohe përbente rrugën më të shpeshtë, por zbatimi i procedurave mbrojtëse ndaj infeksionit (prezervativat), sidomos në vendet e Europës Perëndimore dhe në USA, ka ndikuar në ulje të rasteve.

Perhapi nga hetero-seksualet e sëmundjes është dokumentuar në femrat që përdorin drogë, në hemofilet, në prostitutat dhe në meshkuj biseksual me SIDA. Një argument indirekt, që vërteton këtë rrugë është fakti se në Afrikë, shumë nga



te semuret me SIDA, nuk janë homoseksual e nuk përdorin drogë endovenoze. Rruga e transmetimit të HIV nga mashkulli në femrë njihet, ndërsa transmetimi nga femra në mashkull nuk është plotësisht e qartë, megjithatë HIV është izoluar në sekrecionet e vaginës dhe në qafën e mitres. Madje dhe në monocitet e në qelizat endoteliale të qafës së mitres të semurave me SIDA, çka sugjerojnë ekzistencën e rrugës të transmetimit nga femra në mashkull.

*Transmetimi parenteral i HIV* ndodh në tre grupe individesh: përdoruesit e drogave të renda, në hemofilet që marrin faktorët VIII e IX dhe në personat, që marrin transfuzione gjaku e plazme.

Te drogëuarit përbejnë grupin mbizotërues të epidemisë së AIDS dhe njëkohësisht janë me të vështirë për t'u kontrolluar. Në këto raste mjete të infektimit janë aget dhe shiringat e ndotura me gjakun e personave të infektuar nga virusi. Drogëxhinjtë janë hallka baze të transmetimit të HIV-1 në popullatat e tjera të adultëve nëpërmjet aktivitetit homoseksual.

Transfuzionet e gjakut nga donatorët e infektuar me HIV, përbejnë mekanizmin më efektiv të përhapjes, nga rezultoi se 90 % e individëve, që i nënshtrohen transfuzioneve me gjak të infektuar, zhvillojnë AIDS. Aksidentet e infektimit me HIV nga transfuzionet, në vitet e fundit janë pakësuar, sidomos pas viti 1985, kur u zbatua inaktivizimi i virusit me tekniken e ngrohjes të koncentratit të faktorëve të koagulimit, që ka çuar në ulje të ndjeshme të infeksioneve me anë të transfuzionet në hemofilitikët.

*Transmetimi perinatal i HIV-1* mund të ndodh gjatë shtatzanisë ose menjëherë në periudhën gjatë dhe pas lindjes. Është konfirmuar se infeksioni i uterusit ndjek rrugën transplacentare, por nuk përjashtohet mundësia dhe nga dalja e gjakut dhe e lengjeve të tjera të infektuara, që e ndosin fetusin, si dhe nga qumështi i nënës, që i transmeton virusin HIV-1 të porsalindurit. Rreth 80 % e fëmijëve me SIDA kanë një nga prindërit të infektuar me HIV.

***Efektet nga ndërmyetesimi monocit-makrofag.*** Numeri më i madh i monociteve të infektuara nga HIV gjenden në inde dhe jo në gjakun qarkullues, sidomos në tru, në limfonode dhe në mushkëri. Monocitet e infektuar, nëpërmjet gjakut, arrijnë trurin, ku pasi aktivizohen, çlirojnë citokinat e enzimën me veprim toksik direkt mbi neuronin, si dhe në xislin grumbullimin e qelizave të tjera inflamto-re. Roli i monociteve në demtimin e inde është konfirmuar me identifikimin e produkteve të HIV (mRNA, antigeni, proteinat e mantelit mbështjelles) në brendësi të monociteve e të qelizave gjigande multinukleare, të formuara nga fuzionimi i monociteve.

***Infeksioni direkt i indit neuronal e i qelizave endoteliale.*** Ky mekanizëm u sugjerua pasi u identifikuan virionet e HIV në brendësi të neuroneve, të oligodendrociteve e të astroцитеve të demtuara, si dhe nga prania e molekulave CD4 në sipërfaqen e këtyre qelizave. Infeksioni i qelizave endoteliale nga HIV, ndikon të prishet permeabiliteti i vazave të vogla të gjakut dhe të thyhet barriera hematoencefalike, duke u shprehur me demtime e humbje neuronesh dhe me disfunksione neurologjike. Përkeqësimi i gjendjes neurologjike të këtyre të semurave, i referohet neuroleukines, që është një faktor i ritjes të neuroneve, që ka ngjashmëri sekuencale me p120 e HIV.

#### **Historia natyrale e infeksionit nga HIV.**

Deri më sot, nuk ekzistojnë të dhëna të mjaftueshme klinike, serologjike dhe virologjike, për të rindërtuar ecurinë nga çasti fillestar i infektimit me HIV deri në zhvillimin e sëmundjes. Historia natyrale e infeksioneve nga HIV, mund të përshkruhet në terma të ndërvëprimit të virusit me sistemin imunitar. Njihet tre



faza te dinamikës dhe te nderveprimit virus-bujtes: 1. sindroma akute retrovirale, 2. faza ndermjetese kronike dhe 3. AIDS i shpallur.

**Sindroma akute retrovirale.** Perfaqeson pergjigjen fillestare, ne nje te rritur imunokompetent, ndaj infeksionit me HIV, qe karakterizohet me riprodhimin e tepruar te virusit, zhvillimin e viremise dhe perhapjen difuze ne indet limfatike. Ky infeksion fillestar eshte i kontrolluar nga pergjigjia imune antivirale. Rezultoni se 40 – 90 % e subjekteve ne infeksionin e pare, zhvillojne nje semundje virale 3 – 6 jave pas infektimit, por kjo gjendje regredon ne menyre spontane brenda 2 – 4 jave. Pergjigjia fillestare ndaj infeksionit viral, eshte formimi i antitrupeve, qe identifikohen pas javes se 3<sup>o</sup> deri ne 16<sup>o</sup> pas ekspozimit. Çfare ndodh me pas eshte pak sa e mjergullt, por supozohet se pasojat varen nga prania e disa faktoreve te bujtesit, nga tipi i virusit, nga ekzistena e faktoreve qe nderhyjne ne kete terren, si psh infeksionet e tjera, qe aktivizojne qelizat T-helper etj. Pegjithesisht, SIDA manifestohet klinikisht ne disa forma:

- *Semundja akute.* Ka shprehje klinike, qe ngjane me influencen dhe me mononukleozen infektive.
- *Limfadenopatia e qendrueshme e gjeneralizuar.* Ne disa te semure, limfadenopatia shfaqet pas semundjes akute, ndersa ne te tjeret fillon si e tille pa manifestuar shenja pararendese.
- *Kompleksi i lidhur me SIDA (ARC).* Manifestohet me ethe te qendrueshme, qe zgjat 3 muaj ose me shume, por ne disa te semure mund te jete intermitente, madje e zgjatur, e shoqeruar me renie peshe dhe me diarre. Testet imunologjike ne te semuret me ARC jane anormale, sasia e qelizave CD4<sup>+</sup> bie nen nivelin e normes, permbyset raporti CD4/CD8, shfaqen anemia, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia.

**Faza ndermjetese kronike.** Perkon me stadin e shumfishimit te virusit, qe shoqerohet me nje periudhe klinike latente. Ne keta te semure, sistemi imunitar eshte i pa prekur. Ne kete faze ndodh nje replikim i vazhdueshem i virusit ne indet limfatike, qe mund te vazhdoje me vite. Te semuret mund te mos shfaqin shenja klinike, ose manifestojne nje limfadenopati te gjeneralizuar te qendrueshme, te shprehur me ethe, asteni dhe erupsione ne lekure. Nje numer i konsiderueshem te semuresh pesojne infeksione te vogla oportunistike, sidomos herpes zoster dhe zhvillojne trombocitopeni.

**Faza e progresimit drejt AIDS.** Eshte faza finale e karakterizuar me kompromentim difuz te mbrojtjes imunitare, me shtim dramatik te viremise dhe shfaqjen klinike te semundjes AIDS. I semuri manifeston ethe te zgjatur (vazhdon deri 1 muaj), ka asteni te theksuar, diarre dhe renie ne peshe. Me kalimin e kohes, ne kete suate te renduar, mbishtohen infeksionet oportunistike, shfaqen neoplazite dytesore dhe shenjat neurologjike.

Ne rastet e pamjekuara, infeksioni nga HIV progreson ne AIDS, ne nje periudhe kohe, qe mund te zgjasi 7 – 10 vjet. Nga ky vleresim perjashtohet nje grup subjektesh, me progresim te shpejte te semundjes, me faze ndermjetese kronike te shkurter (2 – 3 vjet).

Eshte dhe individualizuar dhe nje grup tjetër te semuresh, te quajtur joprogressive, te cilet edhe pse te infektuar me HIV-1 dhe pse nuk mjekohen, vazhdojne te mbeten asimptomatike per nje kohe mbi 10 vjet, madje kane kuota te qendrueshme CD4<sup>+</sup> dhe nivele te uleta viremie.

Kjo shprehje shumformeshe e SIDA lidhet me rrethanat patogenetike te semundjes. Se pari ndikon periudha e latences nga seropozitiviteti deri ne shprehjen klinike, e cila ndyshon me vitet. Inkubacioni varet nga menyra e marrjes se virusit p.sh. SIDA me rruga parenterale ka manifestim me te shpejt, se sa ajo me



transmetim seksual. Rezulton se 25 – 35 % e individëve të infektuar zhvillojnë SIDA brenda 5 - 7 vjet nga marrja e virusit. Keto të dhëna sugjerojnë se duhet të merren në konsideratë situatat klinike të ndërmjetme të infeksionit, si seropozitiviteti asimptomatik, limfadenopatia e qendrueshme e gjeneralizuar, që me kohë progresionit drejt SIDA.

#### **Morfologjia.**

Dëmtimet morfologjike të SIDA nuk janë specifike (përjashtojmë rastin e trurit), por të shumëllojeshme dhe pa shprehje sinjifikative diagnostike për sëmundjen. Përgjithësisht kuadri morfologjik shpreh karakteristikat e imunodeficiencës, ose të infeksioneve nga agjentë patogjenë të zakonshëm, të mbivendosur në këto terren të lënduar, ose ndërlidhet me disa neoplazi të rralla si sarkoma e Kaposi dhe tumore limfoide, që prekin dhe subjektet pa SIDA, ose shprehet me ndërlidhje të sëmundjeve shoqëruese. Problem themelor i morfologjisë të SIDA është vlerësimi i dinamikës së dëmtimeve, ecuria dhe ndryshueshmëria e tyre në kohë.

#### **Organopatologjia e SIDA-s.**

Preken të gjitha organet, por dëmtimet nuk janë të njëjta.

*Limfonodi.* Në fazat fillestare të SIDA konstatohet limfadenopati e gjeneralizuar, e shprehur me hiperplazi reaktive folikulare dhe hiperplazi të moderuar parakortikale. Ky kuader morfologjik jo tipik, emërtohet faza para-SIDA, ose kompleksi i lidhur me SIDA (ARC), ose SIDA prodromike (paralajmëruese). Pavaresisht se keto dëmtime konsiderohen të hershme, nuk ndihmojnë për diagnozën e SIDA sepse janë jo specifike.

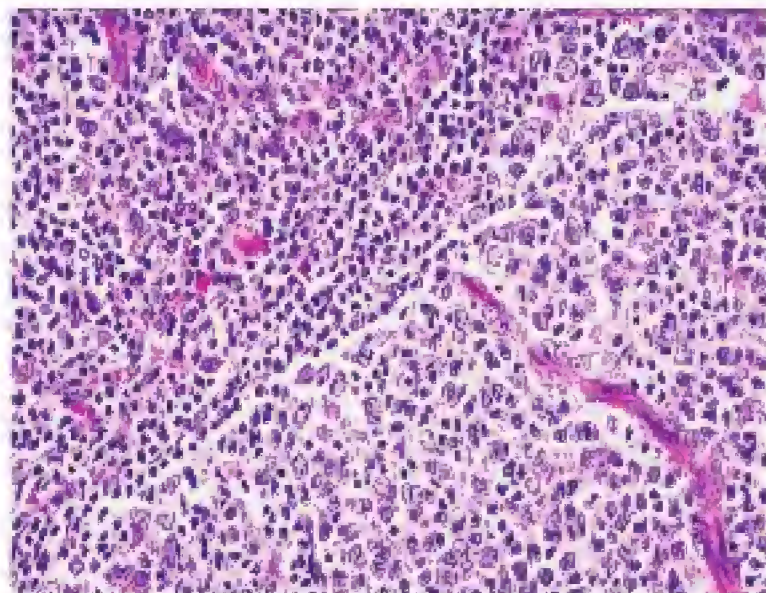


Fig. 6. 22. Limfadenopatia e SIDA. Prishje e strukture së folikulit.

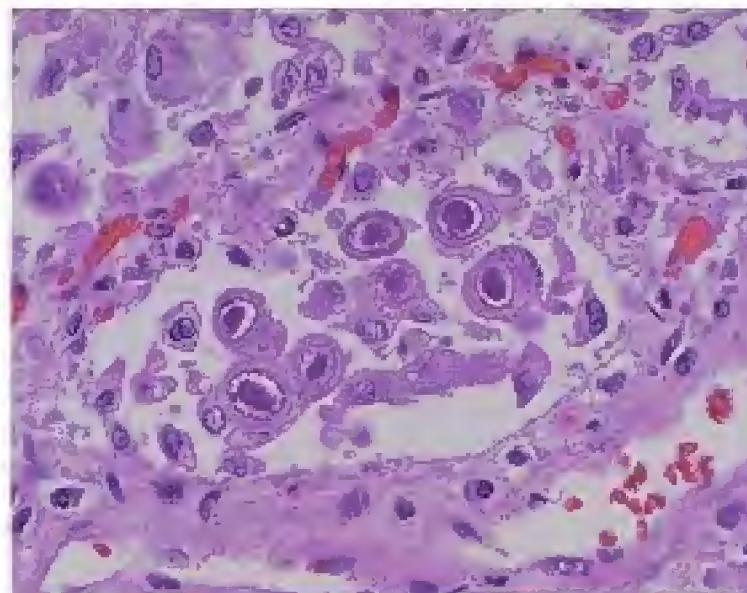


Fig. 6. 23. Pneumonia me qeliza me inkluzione të CMV

Kuadri morfologjik mbizotërues i dëmtimit në limfonode është hiperplazia folikulare reaktive, jo specifike, me ripertritje të aktivitetit të qendrës gjenerative të folikujve kortikale, ku shihen limfocite B me mitozë dhe të pjekur, të vendosur në trajte kurore rreth qendrës generative. Modifikimet e limfonodit në zonat e populluara me qelizave B, janë shprehja morfologjike e aktivizimit poliklonal të këtyre qelizave dhe shtimit të gamaglobulinave, që ndeshen në të sëmurët me SIDA. Me pas prishet struktura folikulare dhe shtohen limfocitet e vegjël (Fig. 6. 22). Në zonën medullare të limfonodit shihen plazmocite, ndërsa në zonën parakortikale ndodhen limfocite T të mëdha, leukocite, histocite e qeliza gjigande të rralla me vendosje perivaskulare. Me ecurinë e dëmtimeve ndodh humbja progresive e limfociteve T, sidomos të atyre parakortikale e në vazhdim ndodh humbja dhe e limfociteve B në qendrën generative, që pesojnë fenomenet e apoptozës dhe të atrofisë. Kështu prishet struktura folikulare dhe krijohet një pamje e quajtur “shkretëtira limfonodulare”.



Me shfaqien klinike të SIDA, nderpritet proliferimi i vrullshëm i limfociteve B, çka çon në krijimin e një gjendje të rëndë involucioni të follikulit dhe humbje totale të limfociteve. Në fund të kësaj faze, në limfonodul shtohen plazmocitet. Humbja e limfociteve B dhe T është shenjë prognostike e përkeqësimit.

Në sëmundjen e SIDA, limfonoduli preket dhe nga agjenta të tjera infektive (bakterie, viruse, mykna, parazite etj.), që zhvillojnë inflamacione në një terren me reaktivitet imun të dobësuar, për çka ansambli i demtimeve është atipik, si ndodh me infeksionet nga mikobakteriet e tuberkulozit, që lendojnë indet por nuk arrijnë të krijojnë granulomen klasike, pasi mungojnë elementet limfocitare të korones. Kjo gjendje krijohet nga deficieti i qelizave CD8+.

*Timusi.* Prekja dhe demtimi i këtij organi ndeshet vetëm në fëmijet, ku paraqitet me atrofi të parakoheshme, me humbje masive të limfociteve, “shkretëtira e SIDA”, e cila shoqërohet dhe me kalçifikime të trupzave të Hassal.

*Palca e kockave.* Paraqitet me hipercelularitet modest të mbizotëruar nga shtimi i serise mielloide, në krahasim me atë eritroide. Zhvillimi i hiperplazisë limfoide, hiperplazia e megakariociteve dhe proliferimi i retikulit krijojnë mielofibrozes, me pasoje shuarjen strikturale dhe funksionale e palces së kockave.

*Sistemi nervor.* Është sistemi që demtohet më shpesh e më rëndë. SIDA prek trurin në 75 - 90 % të sëmurëve, duke u shprehur me demtime neurologjike, që dominojnë shprehjen klinike të sëmundjes dhe që perfundojnë me demence. Përshkruhen katër forma demtimi të sistemit nervor: meningiti aseptik akut, encefaliti subakut, mielopatja vakuolare dhe neuropatia periferike.

*Veshkat.* Demtimi më i shpeshtë është glomeruloskleroza vatrore e segmentare, që kur shprehet me sindromen nefrotike dhe uremi, e dominon kuadrin klinik të rëndë të sëmurit me SIDA.

*Mushkerite.* Mbi 50 % e të sëmurëve me SIDA zhvillojnë pneumoni nga pneumokisti i Carini-it, e shprehur morfologjikisht me infiltrate intersticiale limfoplazmoqelizore, të shoqëruara me eksudat shkumoz, në brendësi të cilit gjenden shkaktaret në trajtë kistesh me permasa të vogla.

#### ***Manifestimet morfologjike nga infeksionet dytesore.***

Imunodepresioni nga SIDA, krijon terren për zhvillimin e infeksioneve dytesore, që janë të vrullshme dhe më ecuri të rëndë në keta të sëmurë. Përgjigjia imunitare ndaj infeksioneve të rastit si në limfonode dhe në organet e tjera, është e dobët dhe atipike. Nga ana tjetër rezulton se shumë nga manifestimet klinike, që shprehin të sëmurët me SIDA, janë dominuese e lidhen me keto infeksione e janë të natyrave të ndryshme si:

*Protozoaret.* Më të shpeshtë janë pneumokisti, që shkakton pneumoni; toksoplazma: shkakton encefalite nekrotizante me demtime mbizotëruese në nukleuset bazale dhe rreth akueduktit Silvii. Demtimet nekrotike në tru janë difuze e shpesh të bashkeshoqëruara me kalçifikime.

*Myknat.* Infeksiioni nga *Candida albicans*, prek e demton mukozat orofaringeale dhe ezofageale, ku shkaktojnë inflamacione kronike e nekrotike. Në rastet e prekjes nga *aspergillus fumigatus*, zhvillohet bronkopneumonia, që nderlikohet me zhvillim abcesesh parenkimale. Edhe mykna të tjera si *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis* janë faktore etiologjik të shpeshtë në të sëmurë me AIDS.

*Bakteriet.* Janë të shpeshtë e ndër më tipiket janë infeksionet nga *Mycobacterium avium*, që krijon limfadenite, demton melçinë, shpenetken, lekuren mushkerite dhe traktin gastrointestinal. Kur infeksioni prek palcen e kockave shkakton pancitopeni. Edhe *Mycobacterium tuberculosis* shpesh i prek keta të sëmurë, ku shprehet me interesim plurivisceral, me demtime të rëndë me nekroze kazeoze.



**Viruset.** Perfaqesuesi me i shpeshte i infeksioneve dytesore virale ne te semuret me AIDS, eshte *Citomegalovirusi*, qe ne ekzaminimet serologjike rezulton pozitiv ne 85 % te rasteve. CMV preferon kryesisht qelizat retikuloendoteliale. Organet e prekura me shpesh e me demtime evidente jane mushkerite, ku CMV zhvillon pneumoni te rende te tipit intersticial (Fig. 6. 23); por preken dhe organe te tjera si suprrarenet, qe mund te çojne ne vdekje te shpejte, si pasoje e demtimeve nekrotiko-hemoragjike te shprehura me sindromen Waterhouse-Fridrichsen; mund te preket melçia, ku zhvillon hepatite; truri shkakton encefalite; ne traktin gastrointestinal enterite; ne sy zhvillon retinitin citomegalik asimptomatik; nderkohe, qe preken dhe veshkat, zemra, limfonodujt, gjaku etj.

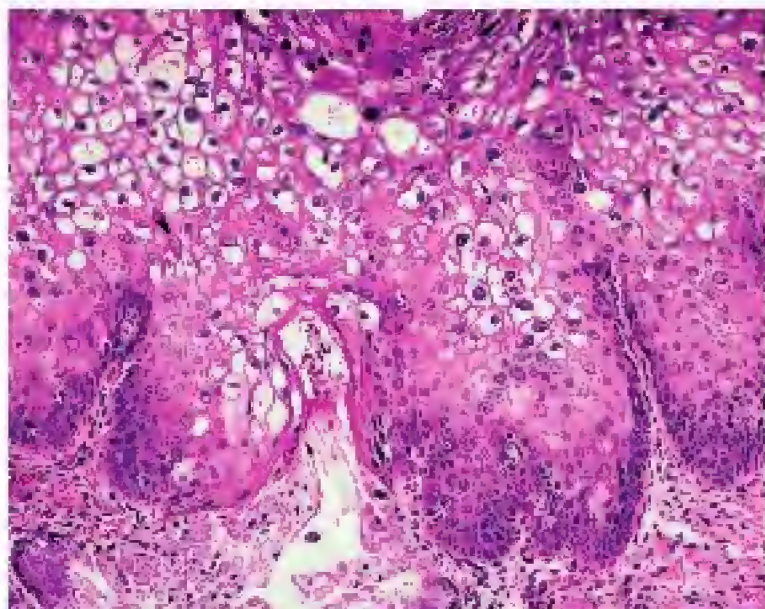


Fig. 6. 24. Rast me SIDA i infektuar dhe me HPV. (akantoza, papillomatoza dhe koilocitoza).

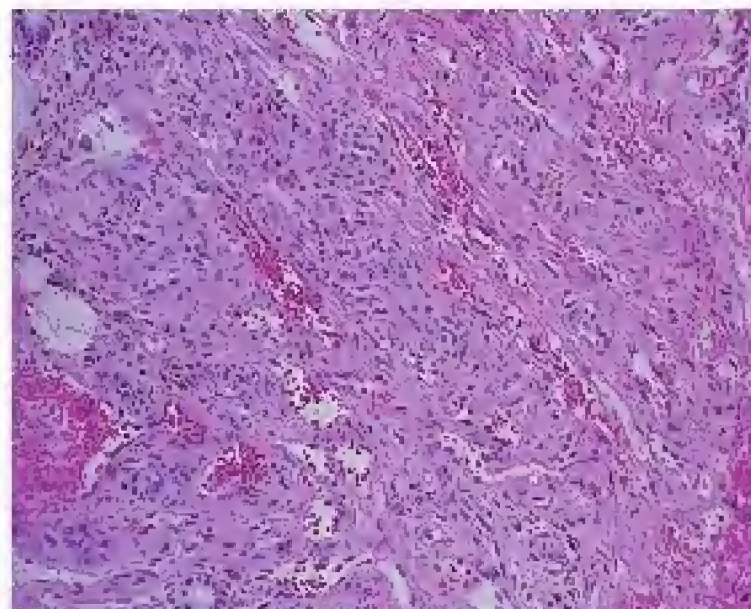


Fig. 6. 25. Sarkoma e Kaposi, shihen struktura pseudovaskulare qe marrin forme noduli.

Diagnoza morfologjike e CMV, bazohet ne evidentimin histopatologjik ne inde, te qelizave gjigande me prani inkluzionesh intranukleare, te rrethuara nga nje orbite boshe. Nje tjeter infeksion i shpeshte zhvillohet nga Virusi i Papillomes Humane (Fig. 6. 24), i cili krijon lezione proliferative epiteliiale, qe mund te per-fundojne me zhvillimin e karcinomave.

#### ***Manifestimet morfologjike nga neoplazite.***

Bashkeshoqerimi i AIDS me tumore malinje, eshte nje tjeter repert morfologjik karakteristik dhe frekuent i semundjes, i njejte me ate, qe ndodh ne gjendje te tjera imunodepresioni. Neoplazite kryesore te lidhura me SIDA jane:

**Sarkoma Kaposi.** Rreth 25 % e te semureve me SIDA kane sarkoma Kaposi, e cila ne ndryshim nga forma klasike, ne keta te semure ka karakteristika klinike dalluese, qe shprehin ecuri te rende e te vrullshme te neoplazise ne keto subjekte. Sarkoma e Kaposi ka nje shperndarje te çrregullt ne grupet e rrezikuar per SIDA, duke u ndeshur me shpesh ne meshkuj homoseksual, se sa ne te droguarit dhe ne te semure te tjere. Ne rastet me SIDA, kjo neoplazi paraqitet si me poshte:

- Forma mukokutane-angiomatoze, me evolucion te ngadalte, qe zhvillohet ne subjekte te vjeter (Fig. 6. 25).
- Forma kutane, agresive, intereson dhe limfonodujt, quhet dhe Kaposi afrikan.
- Forma mukokutane e gjeneralizuar, me ose pa limfadenopati
- Forma mukokutane e diseminuar, e karakterizuar me interesim visceral.

Dy format e fundit ndeshen me shpesh ne te semuret me SIDA. Fillimisht, tumori prezantohet ne trajte njollash te kuqerremta, te krijuara nga extravazatet eritrocitare dhe nga pigmenti hemosiderinik. Me pas kjo njolle merr pamjen e nje pllake, qe perfundon me formim noduli.

Morfologjikisht demtimi mukokutan eshte i tipit vaskular, i zhvilluara per llogari te proliferimit anarkik te qelizave endoteliale. Limfonodet e prekur nga neo-



plazia kane pamje te erret, e cila krijohet nga komponentet angiomatoze, nga hemoragjite dhe nga prania e hemosiderines. Neoplazia prek dhe organe te tjera si zemren, ku lokalizohet perikoronare; zhvillohet ne melçi ku lendohet hapsira portobiliare; prek aparatin gastrointestinal, ku formon ulçera dhe hemoragji; ne mushkeri, prek zonat peribronkiale e septet interalveolare, duke u nderlikuar me hemoragji intrapulmonare dhe me hemoptoe.

*Limfomat.* Jane grup neoplazishe limfoide, qe e bashkeshoqerojne semundjen e SIDA, duke ndikuar ne keqesimin e gjendjes te semureve, madje shpesh jane shkak i vdekshmerise. Limfomat ne te semuret me SIDA paraqesin disa tipare te pergjitheshme dalluese:

- Kryesisht jane limfoma te limfociteve B, te lidhura me virusin Epstein-Barr, qe demtojne rende sistemin nervor qendror, ndersa ne persona pa SIDA, limfomat nuk e prekin sistemin nervor.
- Mund te jene limfoma me qeliza te vogla te padiferencuara te tipit Burkitt, me perhapje difuze, por pa prekje te limfonodeve. Keto limfoma prekin moshat e reja e kane prognoze te keqe.
- Mund te jene limfoma Hodgkin te cilat ne te semuret me SIDA kane ecuri atipike, jane teper violente, dominojne shprehjen klinike dhe fatkeqesisht kane ecuri e prognoze te keqe.

### **E ardhmja e SIDA-s.**

Nga nje bilanc i historise se SIDA-s, nisur nga viti 1981 kur u komunikuan rastet e para dhe qe u pasuan me pandemine dhe krahasuar me vitet 1983-1984 kur Luc Montagnër zbuloi dhe akuzoi HIV si shkaktare te kesaj semundje te rende dhe te arrijme deri ne ditet e sotme, rezultoi se eshte bere nje progres ne studimin dhe luften kunder kesaj semundje te rende.

Fakti qe epidemia e SIDA-s u njoh relativisht shpejt dhe kur shkakтари nuk ishte zbuluar ende, deshmoi se mjekesia e ketyre viteve ishte ngjitur ne nivele shkencore, qe i dha te drejten legjitime te nxirrte konkluzione apriori.

Medikamenti relativisht rezultativ kunder virusit HIV eshte 3'azido-3'dezoksitimidina (AZT), nje frenues i transkriptazes inverse dhe krahas tij perdorimi i grupit te medikamenteve me veprim te dobet frenues te replikimit, o me veprim te mundshem kunder aktivizimit te virusit (perdorimi i ilaceve ne kokteile), kane ngjallur shpresa dhe pse nuk garantojne sherimin e pritur per keta te semure.

Eshte verifikuar se perdorimi ciklik i ketyre medikamenteve, ka çuar ne ulje progresive te titrit te antitropave ne te semuret me SIDA, te shoqeruar me permiresim te dukshem te gjendjes se pergjitheshme.

Ne vitin 2006, nje studim anglez konstatoi se virusi HIV ka aftesi te fshihet ne kriptet e traktit gastrointestinal, ku qendron i fshehur per kohe te gjate, por ne rrethana te vecanta riaktivizohet dhe rendon gjendjen. Autoret e ketij studimi sugjerojne, te ndryshohet taktika e mjekimit dhe te synohet te eliminohet virusi nga trakti i tretjes, çka ndofta do te ndikoj dhe ne sherimin e semundjes, duke pasur parasysh uljen e viremise nga kokteilet e perdorur.

Ne vitin 2008 u arrit nje rezultat tjeter premtues ne kurimin e kesaj semundje, qe mund te orientoje ne ndjekjen e nje strategjie te re terapeutike. Ne nje te semure me SIDA, te cilit i ishte sterilizuar me pare medulla ossea, i u aplikua transplant i qelizave staminale te palces se kockave e marre nga i vellaj. Pas kesaj taktike mjekimi, te gjitha testet serologjike te subjektit, qe ishte me pare i semure me SIDA rezultuan negative per HIV. Keto arritje mund te hapin nje rruge te re ne trajtimin dhe ne spjegimin e mekanizmave te shkakesise dhe te nderhyrjes te mekanizmave morfopatogenetike.



Ne vitin 2009, u prodhuan nje tip vaksine, qe u ekperimentua ne mbi 18 000 raste, por rezultatet ishin kontradiktore. Ne shumicen e rasteve vaksina funksionoj, nderkohe qe 32 % e rasteve rezultuan te infektuar nga virusi, cka tregon se keto vaksine nuk garanton mbrojtje 100 % te subjekteve te shendeoshe.

Pavaresisht nga keto rezultate shpresedhenese, suksesi ne luften kunder SIDA qendron ne fuqizimin e masave parandaluese te kesaj semundjeje te rrezikshme, me pasoja te renda shendetesore dhe shoqerore, qe ende cdo vit shkakton vdekjen e miliona te semureve.



## 7. SEMUNDJET GENIKE.

*"Natyra nuk gabon, është njeriu ai që bën gabime".*  
F. Nietzsche

Semundjet, që lendojnë shëndetin e njeriut, tradicionalisht janë ndare në tre kategori: semundje të shkaktuara nga agjenta mjedisore, semundje të percaktuara nga genet dhe semundje multifaktoriale, në mekanizmin e të cilave, ndërthuren si faktorët mjedisor dhe genike, si ndodh me diabetin e sheqerit, aterosklerozën, skizofreninë dhe neoplazite.

Ajo çka trashëgon individ, është një kompleks genesh të transmetuara nga prinderit, me kapacitetin për t'i u përgjigjur e përshatur kushteve mjedisore në mënyrë të percaktuara, disa prej të cilave janë normale për ato specie, që ndodhin në mjedisin e vet normal. Pra, genet nuk mund të rregullojnë zhvillimin normal të subjektit, nëse mjedisi nuk është normal. Njohja e kompleksitetit të bashkeveprimit natyre-mjedis, na ndihmon të vlerësojmë ato semundje, në të cilat faktori natyre, pra komponenti genik, luan rolin kryesor, çka do të thotë se është percaktues në lindjen, zhvillimin e perfundimin e këtyre semundjeve.

Shkenca e genetikes, duke penetruar në sekretet e kodit genik, ka arritur me të vertetë të revolucionarizojë njohuritë tona, si për strukturën e genomes, përmbajtjen me gene normale, ashtu dhe për genet e ndryshuar. Aktualisht, teknologjia ka arritur në nivelin, që të manipulojë kodin genik, të zhvillojë inxhinjerin genike, që përben një ndër perspektivat e shkencës së genetikes, me synim të korrigjojë dhe të kurigjojë mutacionet intrinseke të kodit genik.

Në vitet e fundit, progreset e genetikes mjekësore, i dedikohen zhvillimit të biologjisë molekulare, që ka përdorur teknologjitë për studimin e DNA së rikombinuar, çka ka fuqizuar aftësitë diagnostike të mjekësisë, sidomos në zbulimin e bazave molekulare të semundjeve.

Analiza e genomes humane, realizuar nga Instituti "Celera Genomics" në vitin 2000, kontribuoi të individualizohen genet, të njohim "arkitekturën genike të njeriut", të atyre geneve që marrin pjesë në ndërtimin e kodit të kësaj u arrit të ndërtohet *harta genike* e njeriut dhe të percaktohet numri i geneve për çdo kromozom. Kromozomet humane (46 në 22 çifte kromozome autosomale e dy kromozome seksuale), ndërtohen nga mbi 3,2 miliard çifte bazash nukleotidike, të sistemuara në mbi 35 000 gene, që kodifikojnë mbi 100 000 proteina.

Ndërsa genetika studion genet dhe efektin e tyre në fenotipin, genomika studion genet e genomes, bashkeveprimin mes tyre. Analiza molekulare e neoplazive nëpërmjet microarray të DNA, është një shëmbull aplikativ i genomikës në klinike. Një zbulim i rëndësishëm i genomikës është se 99,9 % e DNA humane është identike në të gjithë individet, ndryshon vetëm 0,1 %. Pra, predispozicioni genik për një semundje, të zhvilluar nga ndikimi i faktoreve mjedisor, vendoset në këtë rajon të vogël, ku dhe duhen kerkuar defektet. Ky 0,1 %, dhe pse në pamjen e parë duket shumë i vogël, në fakt përmban mbi 3 milion çifte bazash.

Grupi i semundjeve genike të njohura, përfaqëson vetëm majën e ajzbergut, por dhe kështu, përbejnë një problem të madh mjekësor e shoqëror. Vlerësohet se semundjet genike (format klasike dhe neoplazite) kanë një rastisje 670 raste ndër 1000 banorë. Sot dihet se 20 % e femijëve të semurë të shtruar në spitale, janë të prekur nga një semundje genike; 50 % e aborteve spontane, që ndodhin në muajt e para të shtatzanisë, shoqërohen me anomali kromozomike.

Një grup i madh semundjesh, që prekin të rriturin, shoqërohen me anomali genike të shprehura në kariotip; semundje të tjera të shumta janë me origjinë nga



mutacione të një geni të vetëm (çrregullimet mendeliane), mjaft të tjera rrjedhin nga defekte të perziera e mutacione të vogla e të shumta, të krijuara nga faktorët mjedisor, që përbejnë të quajturat semundje me hereditet multifaktorial.

Forma komune e ndryshimeve të DNA në genomën humane është polimorfizmi i një nukleotidi të vetëm (SNP - Single Nucleotide Polymorphism). Keto SNP, të perbera nga dy allele, gjenden kudo në genomë në nivelin e heksoneve, introneve, ose në rajonet intergenike. Me pak se 1 % e SNP ndodhet në rajonet kodifikuese, çka mund të ndikojë në modifikimin e prodhimeve genike e kështu të provokojnë një patologji. Shpesh herë një SNP është vetëm një markator i vendosur fizikisht pranë një geni, që zhvillon një semundje hereditare.

Aktualisht, po behen përpjekje për të bërë hartën e SNP të genomes humane, çka do të ndihmojë në deshifrimin e determinanteve genike për shumë semundje. Në vitet e fundit, krahas genetikes e genomikes, është zhvilluar dhe *proteomika*, e cila studion gjithë proteinat e shprehura në qelizë ose në inde. Termi *proteoma*, u përdor së pari nga Mark Wilkins në 1995, për të përshkruar bashkësinë e proteinave të një sistemi biologjik, pra proteinat e prodhuara nga genoma, kështu ekziston proteoma qelizore, që është bashkësia e proteinave të një qelize në kushte të caktuara mjedisore, p.sh., kur nxitet nga hormonet. Termi "proteoma" përdoret dhe si referim i teresisë të proteinave të një sistemi biologjik subqelizor, si përberja në proteina të një virusi, që emërtohet dhe proteoma virale. Natyrisht proteoma është më e madhe se sa genoma, sidomos në eukariotet, sepse ekzistojnë me shumë proteina se sa gene, pasi si dihet kjo ndodh nga dyfishimi i geneve dhe nga modifikimet, që pesojnë pas translokimit si glikozilimi dhe fosforilimi. Proteoma ka dy nivele kompleksiteti, që nuk i ka genoma. Ndërsa genoma përkufizohet nga mbetjet nukleotidike, proteoma nuk kufizohet vetëm me shumën e mbetjeve proteinike të pranishme, por kërkon të njihet dhe ndërveprimi funksional midis vetë proteinave.

Proteoma studiohet nga Proteomika, e cila realizohet nepermjet elektroforezës bidimensionale në xhel. Në dimensionin e parë, proteinat ndahen sipas pikës izoelektrike, që i diferencon proteinat në baze të pH të tyre. Në dimensionin e dytë (me SDS-Page), proteinat ndahen në varesi të masës molekulare. Terreni xhel, ngjyroset me Coomassie Blue, ose me argjent, që ndihmojnë për t'i bërë të dukshme proteinat. Për t'i u përgjigjur kërkesave, që shtrijne genomika e proteomika, sot është zhvilluar një disiplinë e re shkencore *bioinformatika*, e cila bazohet në bashkëpunimin e biologjisë, informatikës, mjekësisë, fizikës dhe matematikës çka përbejnë një shembull të kooperimit dhe aplikimit multidisiplinor në praktikën moderne mjekësore.

Në planin didaktik, është me interes të sqarojmë disa nga termit më të përgjithshëm, që do të përdorim në këtë kapitull si: hereditar, familjar e kongenital. Defektet hereditare e marrin origjinën nga njëri prej prindërve dhe transmetohen me gametet në gjeneracionet pasardhës, pra janë dhe familjare. Kongenital do të thotë "i lindur me...", pra dhe pse fëmija lind me një defekt, kjo nuk do të thotë se është semundje genike, si p.sh. sifilisi kongenital. Jo të gjitha semundjet genike janë dhe kongenitale, pasi ka dhe semundja hereditare, si ajo e Huntington, e cila shfaqet pas dekadës 3-4 të jetës. Çrregullimet genike grupohen në tre kategori:

*Aberracione kromozomale.* Përmbledhin një numër semundjesh, që rrjedhin nga anomali numerike dhe strukturale të kromozomeve, të cilat identifikohen në citogenetike. Diagnoza e këtyre anomalive realizohet dhe para lindjes, nepermjet amniocentezës dhe analizës së qelizave fetale të deskamuara, që ndihmojnë të përcaktohen tiparet e kariotipit të fetusit. Në rast se konstatohet një anomali e



rende (p.sh. trisomia 21), atehere mjeku shtron para prinderve (ne veçanti para nenes), probabilitetin per ta nderprere para kohe shtatzanine.

*Çrregullimet mendeliane.* Perfaqesojne grupin e sëmundjeve me difekte te nje geni, qe ka pesuar mutacione dhe qe ndjek rregullat e hereditetit mendelian. Keto sëmundje monogenike diagnostikohen me teknika biokimike e citogenetike.

*Sëmundjet me hereditet multifaktorial (poligenike).* Ky grup deshmon se faktorët genike dhe ato mjedisor kondicionojne karakterin fenotipik te disa sëmundjeve. Perberesi genik shpreh rezultatin e veprimit me efekte te kufizuara te geneve, ndersa roli i mjedisit mund te jete i vogel ose i madh dhe ne disa raste ka ndikim ne shprehjen fenotipit te sëmundjes. Dhe pse herediteti multifaktorial zhvillon nje numur te konsiderueshem keqformimesh te lindura, fatmiresisht shume prej tyre, si luksacioni kongenital koksofemoral, buza e lepurit, palatoskiza, hipertensioni arterial, podagra etj, jane te kurueshme (te korigjueshme) dhe te pajtueshme me jetesen e gjate te individit.

### 7. 1. CITOGENETIKA (kariotipi normal).

Qeliza somatike e njeriut permban 46 kromosome, 44 autosome autologe dhe 2 kromosome te seksit: XX per femrat e XY per meshkujt. Pra DNA e qelizes humane eshte e shperndare ne 46 kromosome e ne 35 000 gene, qe kodifikojne te gjitha proteinat me te cilat ndertohet trupi i njeriut.

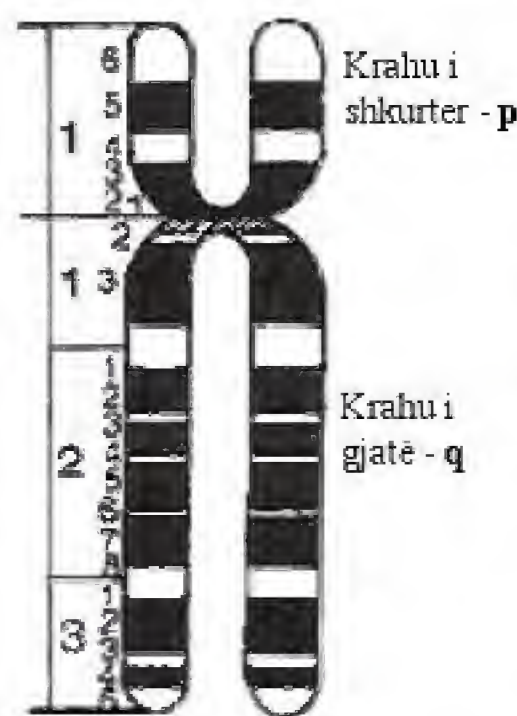


Fig. 7. 1. Paraqitja skematike e kromozomit me bandat e rajonet.



Fig. 7. 2. Harta e kromosomeve

Studimi i kromozomit, ose kariotipi, eshte instrumenti baze i citogenetikes. Proçedura normale e studimit te kariotipit bazohet ne ndalimin ne metafaze te mitozes qelizore, e cila realizohet duke perdorur si frenues kolkicinen dhe ngjyrimin e kromosomeve. Identifikimi i kromosomeve bazohet ne dimensionet dhe pozicionet e centromereve. Çdo kromozom ne metafaze ka formen e dy kromatideve te bashkuar si germa X. Kromatidet e lidhur ne qender nga centromeri, jane emertuar kromosome *metacentrik*. Kur centromeri eshte ecentrik, atehere quhet kromozom *submetacentrik*, qe i ka kromatidet te ndare ne nje krah te shkurter i shemuar me germen p (frengj: petite - i vogel) dhe ne nje krah te gjate, i shenuar me germen q (germa pas p) (Fig. 7. 1). Kur centromeri ndodhet ne skajet e kromatidit, kromozomi quhet *akrocentrik* dhe ka nje krah shume te shkurter e nje krah te gjate. Ne krahet e shkurter te ketyre kromosomeve ndodhet dhe nje mase e vogel kromatine, qe emertohet sateliti, i cili ne kromozomet submetacentrik,



mer pjese ne formimin e nukleolave. Kariotipi percaktohet nga shperndarja e rregullt dhe standarte ne metafaze e kromozomeve, te cilet ngjyrosen, fotografohen dhe figurohen, ku çdo kopie kromozomi vendoset ne rregull zbrites ne varesi te gjatesise. Çdo kromozom identifikohet e diferencohet ne baze te bandave te qarta dhe te errta (G: ngjyrimi me Giemsa), qe alternojne ne aksin gjatesor te tij. Kopjet e kromozomeve emerohen me numura rrjeshtor nga 1 deri 23 dhe sipas dimensioneve te prerjes, jane klasifikuar ne 7 grupe (Fig. 7. 2):

- *Grupi A* (kromozomet 1, 2, 3), bejne pjese dy kromozome te medha metacentrik dhe nje kromozom i madh submetacentrik.
- *Grupi B* (4, 5) dy kromozome submetacentrik, qe dallohen me veshtiresi njeri nga tjetri.
- *Grupi C*: bejne pjese 8 kromozome (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e X) jane submetacentrike me dimensione mezatare. Kromozomi X eshte me i gjati i ketij grupi.
- *Grupi D* (13,14,15) jane kromozome akrocentrik me dimensi me mezatare e me satelite.
- *Grupi E* (16,17,18) nje metacentrik relativisht i shkurter, dy te tjeret submetacentrike.
- *Grupi F* (19, 20) jane dy kromozome te shkurter metacentrik.
- *Grupi G* (21, 22 e Y) jane dy kromozome te shkurter akrocentrik me satelita, ku kromozomi Y ngjason me dy te parat por nuk paiset me satelite.

Nga viti 1970 (sipas kriterëve te Caspersson), identifikimi i kromozomeve bazohet ne karakteristikat dalluese dhe alternimi i bandave te errta me bandat e qarta ne aksin gjatesor, çka sugjeroj perdorimin e klasifikimit te meposhtem:

- a. *Banda Q*, jane fluoreshente pas ngjyritimit me *kuinakrina* (*Quinacrina*).
- b. *Banda G*, jane ato qe ngjyrosen me *Giensa*.
- c. *Banda R*, ato qe ngjyrosen pas denatyrimit me te nxehte.
- d. *Banda C* (heterokromatina perberese), jane te lokalizuar ne rajonin rreth centromerit, ben perjashtim kromozoma Y.
- e. *Banda T*, evidencohen ne skajet terminale te kraheve te kromozomeve.

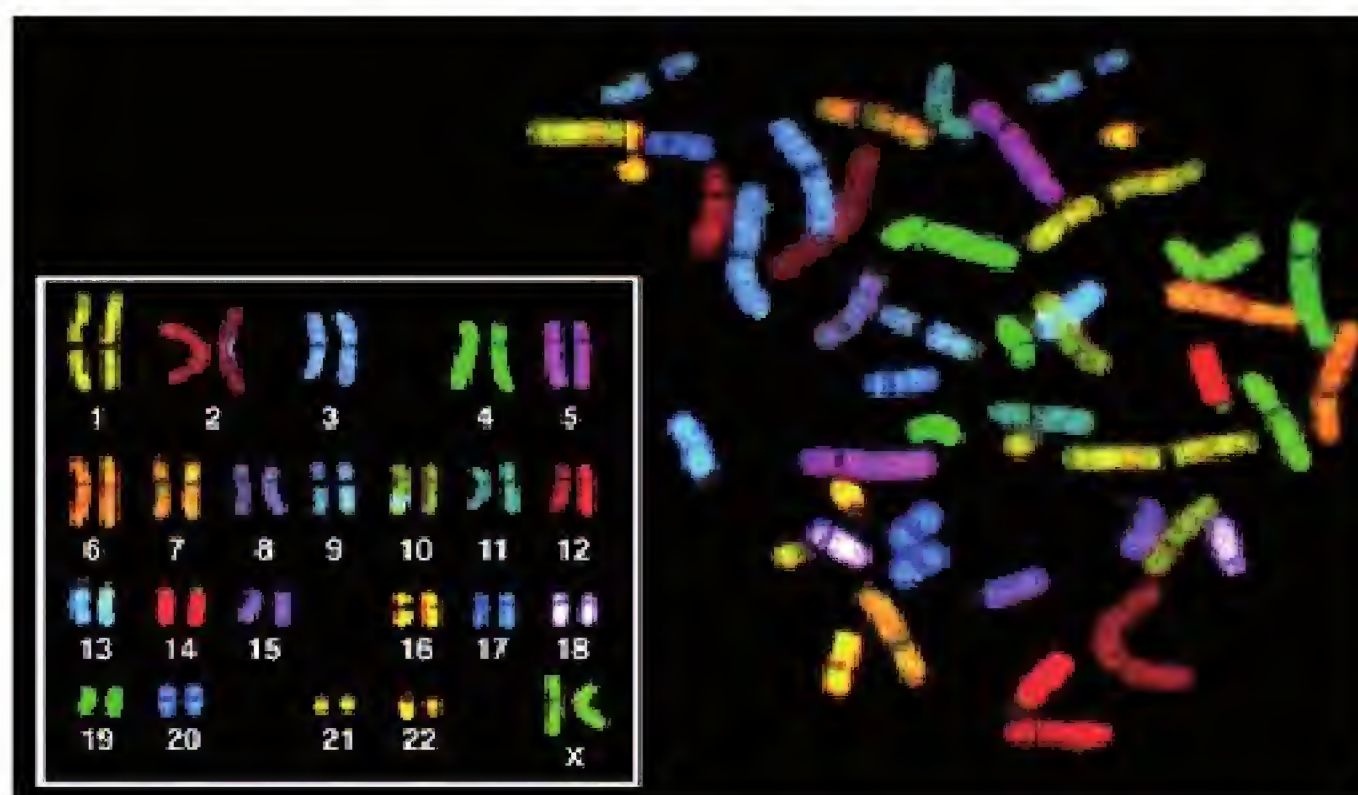


Fig. 7. 3. Kariotipi spektral me 5 fluorokrome.

Dallushmeria e bandave me kete teknike, permiresohet kur qelizat merren ne profaze, ku kromozomi zgjatet e mund te evidencohen deri 2000 banda. Ngjyrimi i kromozomit, fotografimi dhe vendosja ne kopje, ndihmon te ndertojme harten e kromozomeve dhe te percaktojme kariotipin. Sot perdoren teknika me te sofistikuara si: Fluorescence In Situ Hybridization – FISH, e cila aplikohet ne



qeliza me ndarje in vitro, duke përdorur sonda DNA të markuara me substanca fluoreshente, që njohin sekuenat specifike të kromozomit në nukleuset në interfazë; teknika e ngjyritjes të kromozomeve me një seri sondash DNA për një kromozom dhe Kariotipi Spektral (SKY), me kombinime të 5 fluorokromeve dhe përdorimin e sinjaleve të përpunuara në elektronike, që ndihmojnë të shohim në mënyrë specifike shpërndarjen e ngjyrave në kromozomet (Fig. 7. 3)

Në vazhdim, është me interes të trajtojmë disa aspekte të terminologjisë, që përdoret në citogenetike. Kariotipi përshkruhet me një sistem simbolesh, të cilat shprehin numrin total të kromozomeve, që ndjekin kromozomet seksuale të pasuar me një nga anomalitë që e shoqërojnë. P.sh., kur një mashkull me trisomi 21 përkufizohet 47,XY,+21, do të thotë se kemi tre gene 21 dhe jo dy si në normë. Në kariotip, çdo krah i shkurtër i kromozomit ndahet në rajone bandash të ngjyrosura intensivisht. Rajonet përcaktohen me numra rrjeshtor (1,2,3,4,5...), duke nisur nga centromeri në drejtim të skajëve (Fig. 7. 1). Çdo rajon ndahet në banda dhe në nënbanda, të përcaktuara me numra, p.sh. kur prezantohet simboli Xp21.2 deshifrohet se i referohet segmentit kromozomik të lokalizuar në krahun e shkurtër të kromozomit X, në rajonin 2, banda 1, nënbanda 2.

### 7. 1. 1. Çrregullimet citogenetike.

Aberacionet, që përbejnë bazën e çrregullimeve citogenetike, prezantohen me numër anormal kromozomesh, ose me alteracione të struktura në një, ose me shumë kromozome. Keto anomali, që përfshijnë si autosomet ashtu dhe kromozomet seksuale, janë të shpeshta në foshnjë (1 rast ndër 160 të porsalindur). Rreth 50 % e fëmijëve të lindur vdekur gjatë tre muajve të parë të shtatzanisë, kanë anomali të kromozomeve.

**Çrregullimet numerike:** Numeri normal i 46 kromozomeve shprehet si diploid  $2n$  ( $2 \times 23$ ). Në ndarjen e parë të qelizës nga mejoza, gjatë formimit të gameteve, ky numër përgjysmohet në numër haploid ( $n = 23$ ). Numeri i kromozomeve shprehet në 46, XX për femrat dhe 46, XY për meshkujt. Çdo shumfishim i sakt i numrit haploid emërohet *euploidia*. Kur verifikohet një gabim gjatë zhvillimit të mejozës, ose mitozës dhe qeliza fiton një komplet kromozomik, që nuk ka dyfishim i sakt në 23 çifte kromozomesh (mos ndarja ose “vonesa” e anafazës), kjo gjendje emërohet *aneuploidia*.

Mos ndarja shihet, kur një çift homolog kromozomesh nuk arrijnë të shkeputen gjatë ndarjes së parë meiotike, ose gjatë mitozës të qelizës somatike dhe çon në formim të dy qelizave aneuploide, si ndodh p.sh. me neoplazite. Kur mosndarja ndodh gjatë gametogenezës, atëherë gametet e formuar kanë një kromozom më shumë ( $n+1$ ), ose një kromozom më pak ( $n-1$ ). Fekondimi i këtyre gameteve me gamete normale, do të prodhojë dy tipe zigote, njëra trisomike ( $2n+1$ ) e tjetra monosomike ( $2n-1$ ). Ky defekt numerik, shprehet në kariotip me ndryshim të numrit total të kromozomeve dhe me aspektin e kromozomeve seksuale, që pasohen me shenjat + ose -, në verësi të numrit të kromozomit të tepert ose mungues si p.sh. 47,XY+21, do të thotë: mashkull, që ka kromozom 21 të tepert. Në kushtet e vonës së anafazës, një kromozom homolog në mejozë, ose një kromatid në mitozë, mbeten pas e flakën jashtë nga berthama qelizore. Rezultati i këtij defekti është prodhimi i dy qelizave, njëra me kromozom me numër normal dhe qeliza tjetër me monosomi.

Monosomia ose trisomia e lidhur me kromozomet seksuale dhe disa anomali të tjera bixarre, janë të pajtueshme me jetën, pavarësisht se shoqërohen me grade të ndryshme anomalie fenotipike. Në rast se monosomia intereson një autosom, atëherë manifestohet shpesh me humbje të shumë informacioneve gjenike, çka



pengojne embriogenezen dhe nuk lejojnë lindjen, ndërsa trisomia autosomike 21, e garanton jetën, kurse tipat e tjera të trisomive krijojnë keqformime të rënda e vdekjeprurëse për fëmijën.

**Mozaiçizmi.** Gabimet mitotike në fazën e parë të zhvillimit, prodhojnë dy ose më shumë popullata qelizore në të njëjtin individ, të shprehura me gjendjen e quajtur mozaikizem. Kjo rrethane mund të ndodhë si gjatë ndarjes së vezës së fekunduar dhe në ndarjen e qelizës somatike.

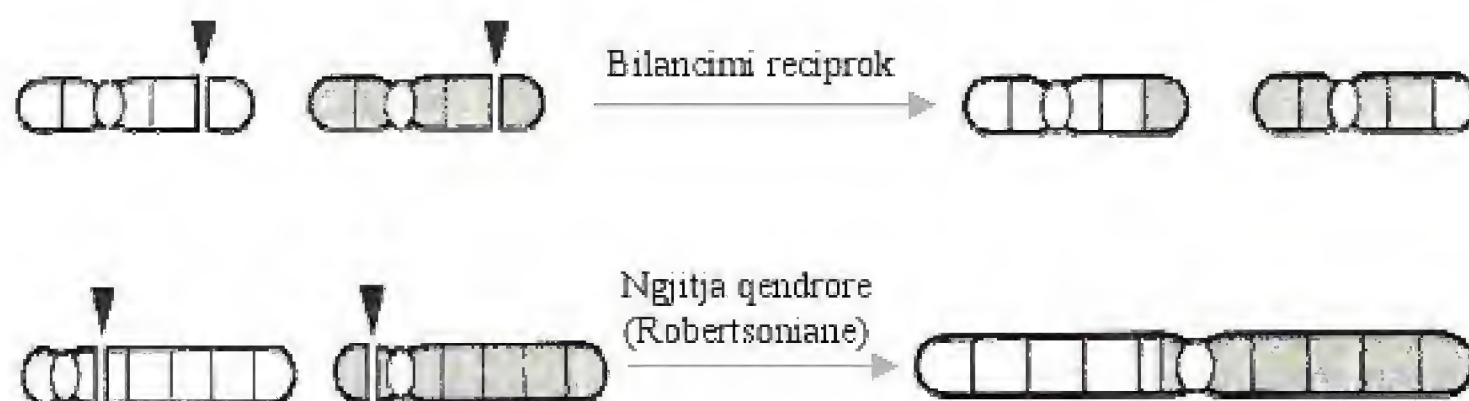


Fig. 7. 5. Procesi i transferimit të një pjese kromozomi në një kromozom tjetër.

Mozaiçizmi, i zhvilluar në kromozomet seksuale është më i shpeshti. Gjatë ndarjes së vezës së fekunduar, gabimi mund t'i përçohet qelizave bija, nga të cilat njëra fiton tre kromozome seksuale, ndërsa tjetra ka vetëm një, duke krijuar mozaikun e tipit 45,X/47,XXX. Qelizat që rrjedhin nga ky prekursor, kanë pamje kromozomike të perbere ose 47,XXX ose 45,X. Një subjekt i tillë perkufizohet mozaik i pjesshem i sindromës Turner, shprehja fenotipike e të cilit, varet nga numri dhe nga shpërndarja e qelizave me pamjen kromozomike 45,X.

Kur gabimi verifikohet në një fazë të vonëshme të zhvillimit, mozaikizmi shprehet me tre popullata qelize, të paraqitur 45,X/46,XX/47,XXX, (norma është 46,XX), kështu që gabimet mitotike të perseritura shfaqen në shumë popullata qelizash bija. Një fenomen i tillë ndodh në subjektet e moshuar, që manifestohen me prirjen për të humbur kromozomin Y në një numër relativ qelizash.

Mozaiçizmi autosomik është më i rrallë, se ai i kromozomeve të seksit. Një gabim në ndarjen mitotike fillestare, që prek autozomin, çon në mozaik me monosomi autosomike, që nuk janë të pajtueshme me jetën. Humbja e një qelize jo vitale në embriogenezë, tolerohet duke prodhuar mozaikun 46/XY/47XY+21, pra subjekti është bërë i trisomisë të kromozomit 21 me mozaik, i prekur nga sindroma parciale Down, ku gjendja klinike varet nga numri i qelizave, që janë me trisomine 21.

**Anomalite strukturale.** Modifikimet strukturale të kromozomit zakonisht janë dytesore dhe rrjedhin nga thyerjet e pasuara me humbje dhe rindregje të materialit kromozomik. Një kariotip anormal, mund të pësojë gabime të mejozës, që krijojnë modifikime strukturale të kromozomeve. Që demtimet strukturale të behen të dukshme me tekniken e bandave, defekti duhet të përfshijë sasi të madhe DNA (rreth 4 milion çifte bazash ose më shumë gene). Këto defekte janë spontane, por rastisja e tyre rritet pas ekspozimit ndaj lëndëve mutagjene mjedisore si p.sh. ekspozimi ndaj lëndëve kimike, ndaj radiacionit jonizues etj. Format më të shpeshta të alteracioneve strukturale, që pësojnë kromozomet prezantohen në disa variante që janë:

**Translokimi** (Fig. 7. 4), perkufizon fenomenin e transferimit të një pjese kromozomi, në një kromozom tjetër. Kjo formë shkëmbimi pjesësh kromozomike, është quajtur translokimi reciprok i bilancuar, ku ndodh keputja në dy kromo-



met, e shoqeruar me shkëmbim të materialit genik mes tyre. Kur krahu i gjatë i kromozomit 2 shkurtëhet dhe krahu i shkurtër i kromozomit 5 zgjatet, kjo anomalë shkruhet  $46,XX,t(2q-,5p+)$ . Një subjekt bartoës i kësaj anomalie strukturale, rrit rrezikun për të prodhuar gamete anormale, të cilat do të kenë kromozomin 2 normal dhe kromozomin 5 të translokuar. Fekondimi i gametit të disbalancuar me një gamet normal, formon një zigotë anormale, e cila përfundon me abort spontan, ose në lindjen e fëmijës me keqformime.

**Translokimi Robertsonian** (fuzioni qendror) (Fig. 7. 5), përfaqëson një formë translokimi reciprok ndërmjet dy kromozomeve akrocentrik. Në keto raste, thyerja verifikohet pranë centromerit të kromozomit, duke interesuar në njërin prej kromozomeve krahe të gjatë dhe në tjetrin krahe të shkurtër, ku transferimi i segmenteve çon në formimin e një kromozomi të madh dhe të një kromozomi të vogël, që zakonisht humbet. Me që kromozomi i vogël ka pak material genik, humbja e tij pajtohet me fenotipin normal, për çka translokimi Robertsonian në dy kromozome akrocentrik ndeshet në individë me dukje normale, por që lindin pasardhës anormale.

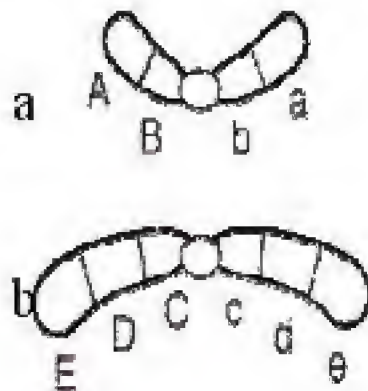
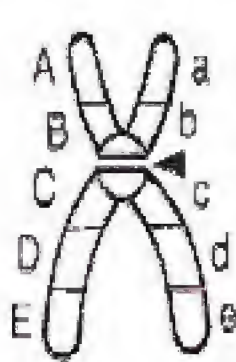


Fig. 7. 6. Izokromozomi (njëri me dy krahe të shkurter (a), tjetri me dy krahe të gjate (b)).

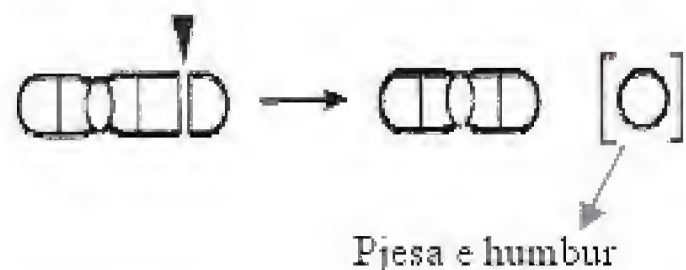


Fig. 7. 7. Delecioni i kromozomit (humbja e një pjese kromozomi).



Fig. 7. 8. Inversioni.

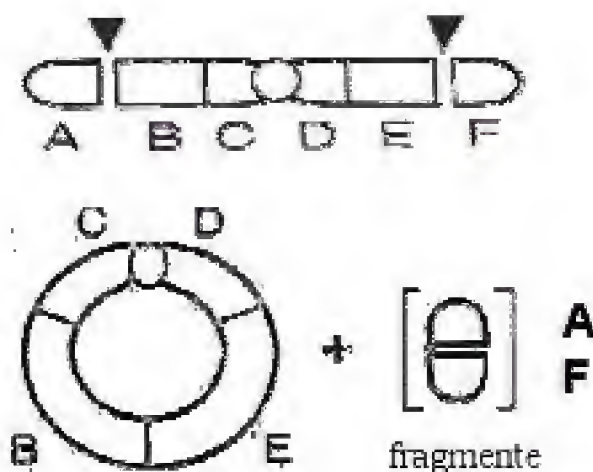


Fig. 7. 9. Kromozomi unazor.

**Isokromozomi.** Verifikohet kur centromeri ndahet sipas një plani transversal dhe ky gabim çon në formimin e dy kromozomeve, njëri i ndërtuar me dy krahe të shkurterë e tjetri me dy krahe të gjatë. Te dy kromozomet përmbajnë informacion genik të njëjte në të dy krahet. Izokromozomi më i shpeshtë, që takohet në lindjet e gjalla, formohet nga ngjytja e dy kraheve të gjatë të kromozomit X (i quajtur kromozomi Xq). Me që izokromozomi i kraheve të shkurterë në kromozomet X humbet, atëherë kromozomi me krahe të gjatë (Xq) shoqërohet me monosomi të geneve në krahet e tij (Fig. 7. 6).

**Delecioni.** (Fig. 7. 7) Përfaqëson keputje të pjesshme të krahut të kromozomit, që mund të jete skajor ose intermediar, duke u shoqëruar me formimin e një fragmenti pa centromer, i cili do të humbi gjatë ndarjes qelizore të më pasme. Aktualisht përcaktohet ku ka ndodhur keputja e kromozomit.



Ne rastin 46,XY(16),p14, tregon se ka humbur një pjesë e krahut të shkurtër të kromozomit 16, në rajonin 1, banda 4. Delecioni i brendshëm ndodh atëherë kur kemi dy keputje në krahun e kromozomit, i ndjekur me humbjen e rajonit ndërmjet keputjeve.

**Inversioni.** Është një rirregullim, që përfshinë dy thyerje në brendësi të një kromozomi, të shprehura me rritjezim të përmbysur të segmenteve ndërmjet dy thyerjeve, kështu që mbetja kromozomike ABCDE shndërrohet ABDCE (Fig. 7. 8). Kur përmbysja intereson vetëm një krah të kromozomit, quhet *paracentrik*, kur keputjet janë në të dy krahet e centromerit, segmenti i përmbysur emërtohet *pericentrik*. Inversioni është i pajtueshëm me zhvillimin normal të subjektit, që është bërës i këtyre ndryshimeve.

**Kromozomi unazor.** Është variant delecioni, që prek të dy krahet e kromozomit, duke përfunduar me bashkim të skajeve të demtuara në formë unaze (Fig. 7. 9). Nga ky modifikim seicila pjesë skajore e kromozomit pëson humbje fragmentesh. Kur ka humbje të madhe materiali genik, zhvillohen anomali fenotipike. Në mënyrë konvencionale, kromozomi unazor shprehet 46,XY,r(16), çka tregon transformimin unazor (r-ring: unaze) të kromozomit 16. Kromozomi unazor pengon zhvillimin e plote të mejozës dhe mitozës dhe zakonisht provokojnë pasoja serioze.

## 7.2. MUTACIONET E GENIT

Termi mutacion (ndryshim), i referohet një modifikimi permanent të DNA. Mutacioni i një geni të qelizës germinale, i transmetohet pasardhësve duke shkaktuar sëmundje hereditare, ndërsa kur prekin qelizat somatike, luajnë rol në genezën e neoplazive dhe të disa keqformimeve kongenitale. Mutacionet grupohen në tre kategori:

- Mutacione genomike, që janë me humbje ose me fitim të një kromozomi të tërë, të cilat janë në themel të monosomisë dhe të trisomisë;
- Mutacione kromozomike, janë rezultat i riarranximit të materialit genik, që krijonë demtime të dukshme të kromozomit. Këto dy kategori mutacioni me modifikime të numrit ose të strukturës së kromozomit, transmetohen rrallë, pasi shumica janë të papajtueshme me jetën;
- Mutacionet genike submikroskopike, rrjedhin nga humbja (delecion) e pjeseshme ose komplete të një geni, ose dhe vetëm i njërës nga bazat strukturale.

Jane përshkruar disa shembuj mutacionesh genike dhe të pasojave të tyre, por në këtë kapitull do të trajtojmë me kryesoret.

**Mutacioni punktiform.** Përfaqeson zëvendësimin e një baze nukleotidi me një baze tjetër, për pasojë proteina e prodhuar ka të zëvendësuar një aminoacid të strukturës normale me një aminoacid tjetër. Ky mutacion e ndryshon sinjifikativisht e kodit genik, prandaj emërtohet *mutacion missense* (pa kuptim). Shembulli më tipik është mutacioni që prek  $\beta$ -globinen e hemoglobines në anemine falciforme. Në këtë rast, treshja aminoacide CTC (GAG në mRNA), që kodifikon acidin glutaminik, ndryshohet në CAC (GUG në mRNA), që funksionon për kodifikimin e valines. Si kuptohet, ndërrimi vetëm i një aminoacidi në strukturë, i ndryshon cilësitë fizikokimike të hemoglobines, që në formën e ndryshuar krijon anemine falciforme.

Mutacioni në formë pike mund të modifikojë kodonin e aminoacideve terminale (kodon – stop i mutacionit missense). Duke marrë si shembull perseri beta-globulinen, në rast se pëson një mutacion në formë pike, që godet kodonin për glutaminin (CAG), do të prodhojë një kodon stop (UAG - uracili zëvendëson



citozinen), për pasojë, individë me këtë mutacion nuk ka vargun  $\beta$  të hemoglobines dhe kështu zhvillojnë një formë anemie të rëndë të quajtur talasemia  $\beta$ .

**Mutacioni framshift** (me karkasë të shpërngulur), ndodh ngjitja ose humbja e një, ose e dy çifte bazash, që modifikojnë leximin e vargut të DNA. Nëse çifti i bazave të interesuara në këtë delecion është tre ose më shumë se tre, atëherë nuk verifikohet shpërngulja, por sintetizohet një proteinë anormale, në të cilën mungojnë një ose më shumë aminoacide.

**Trinucleotid repeat mutations** (mutacione me përsëritje të trinukleotidit ose treshja e përsëritur), i përkasin një kategorie të posaçme ndryshimesh, ku implikohet amplifikimi i një sekuence trinukleotidesh, e cila dhe pse ndryshon në patologji të ndryshme, në fakt të gjitha sekuencat e interesohen kanë nukleotidet guaninë (G) dhe citozinën (C). Kështu p.sh. në sindromën X të brishtë, janë nga 250 deri në 4000 përsëritje në rradhë (repeats tandem) të sekuencave CGG në brendësi të një geni të emërtuar FMR-1, ndërsa në popullatën normale, numri mëzatar i përsëritjeve është vetëm 29. Shtrirja e sekuencave trinukleotidike, pengon shprehjen normale të genit FMR-1, çka do të manifestohet me prapambetje mëdore në subjekte barto të këtij mutacioni.

Një tipar i veçantë i mutacionit me përsëritje të trinukleotidit, është dinamika e këtyre modifikimeve dhe aftësia për t'u amplifikuar gjatë gametogenezës. Këto aspekte ndikojnë në mënyrën e transmetimit hereditar të sëmundjes të shkaktuar nga këto mutacione, por dhe në shprehjen fenotipike. Nga ky vështrim i tipave të mutacioneve, kuptohet se do të kemi tre grupe sëmundjesh genike:

1. sëmundje të lidhura me gene me mutacion me efekt të gjere, ku përfshihen sëmundjet e quajtura mendeliane, të cilat shkaktohen nga mutacioni i një geni të vetëm. Shumica e këtyre sëmundjeve janë hereditare dhe familjare.
2. sëmundje me hereditet multifaktorial (poligenike), janë më komune të njeriut të krijuar nga alteracione kromozomike, të tipes me anomali numerike ose strukturale të kromozomeve.

### 7.3. SËMUNDJET MENDELIANE (MONOGENIKE).

Sëmundjet e shkaktuara nga defekte të një geni të vetëm (mutacionet), ndjekin një rregull të njohur të hereditetit mendelian, për çka në përgjithësi janë emërtuar sëmundje mendeliane. Është llogaritur se çdo individ është barto i 5 deri 8 gene anormale, por shumica e tyre janë recesive, prandaj nuk kanë efekt fenotipik të dukshëm. Rreth 80 – 85 % e këtyre mutacioneve janë familjare, të tjerët përfaqësojnë mutacione të fituara ex-novo nga individë i prekur.

Aktualisht, vlerësohet se numri i sëmundjeve mendeliane të njohura ka arrijtur deri në 5000, të cilat përbejnë 1 % të shtrimeve në spital të adultëve dhe 6 – 8 % të shtrimeve në moshat femnore.

Mutacionet që interesojnë një gen të vetëm, ndjekin tre modele herediteti:

- a. autosomik dominant,
- b. autosomik recesiv,
- c. të lidhura me kromozomin X.

Dhe pse shprehja e një geni mund të jetë dominante ose recesive, duhet të rikujtojmë se nga një here në subjekte heterozigote, të dy allelet e një kopjeje geni, mund të jenë tërësisht të shprehura dhe kjo gjendje emërtohet kodominanca (bashkëmbizoterimi). Antigenet e histokompatibilitetit dhe të grupeve të gjakut, janë shembulli i hereditetit kodominant, ku polimorfizmi shpreh praninë e shumë formave allel-lik (allele të ngjashme) të një geni.



Mutacioni i nje geni mund te kete shume efekte fenotipike (*pleiotropia*), ndersa ne te kunderten mutacionet ne lokuse te ndryshem genike, mund te prodhojne te njejtin karakter (*heterogeniteti genik*). Anemia falciforme eshte shembulli i pleiotropizimit. Ne kete semundje hereditare, mutacioni ne forme pike i genit prodhon nje hemoglobine anormale HbS, e cila predisponon hemolizen eritrocitare. Dementimet ne organe gjtae kesaj semundje, jane te lidhura me difektet paresore te sintezes se hemoglobines.

### 7.3.1. Menyrat e transmetimit te semundjeve monogenike.

Grupi i semundjeve monogenike transmetohen ne tre menyra: me hereditet autosomik dominant, autosomik recesiv dhe te lidhura me kromozomin X.

#### Semundjet autosomike dominante.

Shprehen ne heterozigotët, pra njeri nga prinderit eshte bartes i ketij difekti, qe i a transmetojne femijeve. Kur personi bartes i semundjes martohet me nje person te shendoshe, njeri prej dy femijeve te tyre, mund te preket nga semundja. Semundjet me hereditet autosomik dominant shprehen me keto karakteristika:

- a. geni lokalizohet ne nje nga autosomet dhe krijon pasoja si ne homozigotet dhe ne heterozigotet;
- b. tipari qe transmetohet nga geni, shfaqet ne brezat pasardhes, me perjashtim te rasteve me penetrance te ulet, ose kur shprehja e tij modifikohet nga mutacionet e me pasme, qe interesojne proteinat strukturale, ose proteinat me funksione rregullatore, si ndodh me receptorin e LDL;
- c. nje pjese individesh ka anomali me mutacion ex-novo, qe prek gametet. Keta individua nuk kane prinder te semure, madje vete nuk rrezikojne per semundje, por e transmetojne pasardhesve;
- d. te semuret heterozigote, transmetojne tiparin pasardhesve ne 50 % te rasteve
- d. anetaret e familjes, qe jane asimptomatikë, nuk e transmetojne tiparin;
- f. shenjat klinike mund te ndryshohen nga penetranca e ulet dhe nga shprehja variable e geneve;
- g. mund te kaloje kohe, para se te manifestojne shenjat klinike, si ndodh me korea e Huntington, qe shfaqet pas dekadës 3° - 4° te jetes.

Ne grupin e semundjeve autosomike dominante bejne pjese nje seri nozologjishe, qe shprehen me tipare morfologjike individuale dhe shenja klinike komplekse, me variacione ne frekuence dhe permbajne parime genike sinjifikative.

#### Semundjet autosomike recesive.

Perbejne grupin me te gjere te semundjeve mendeliane dhe verifikohen kur kane mutacione te dy alleleve ne nje lokus genik te caktuar. Keto semundje jane te karakterizuara nga disa tipare:

- a. zakonisht nuk preken prinderit, ndersa semundjen mund ta manifestojne vellezerit dhe motrat;
- b. vellezerit kane probabilitet 1 : 4, qe te preken, pra me mundesi 25 % manifestimi per çdo lindje;
- c. në se geni mutant ka frekuence te ulet ne popullate, ekziston mundesia me e madhe, qe femija i lindur te jete konceptuar nga martesë me prider, qe kane lidhje fisnore.

Grupi i semundjeve autosomike recesive karakterizohet:

- a- shprehja e difektit tenton te jete me uniforme;
- b- penetranca zakonisht eshte complete;
- c- shfaqia ndodh ne periudhat e para te jetes;
- d- ekziston mundesia e mutacioneve te reja per semundjet recesive, por dhe kur ndodhin, rralle here manifestohen klinikisht.



Me që individi portator është heterozigot asimptomatik, do të kalojnë shumë gjeneracione, që pasardhësit e tij, kur të martohen ndërmjet tyre, të manifestojnë keto sëmundje. Në shumicën e rasteve mutacioni godet enzimat. Në heterozigotet është konstatuar se ata sintetizojnë në sasi të barabarta si proteina normale dhe të modifikuara. Mutacionet e geneve, që kodifikojnë enzimat në këto grup sëmundjesh, përfshijnë pothuajse të gjitha gabimet kongenitale të metabolizmit. Nën sëmundjet me transmetim autosomal recesiv, më tipike është fibroza kistike, e quajtur dhe mukoviscidoza.

**Fibroza kistike (mukoviscidoza).**

Është ndër afeksionet më të rëndësishme genike të moshës feminare, një sëmundje e shprehur me nivel të lartë vdekshmërie. Fibroza kistike ndjek transmetimin autosomik recesiv, por vetëm individët homozigotë e prezantojnë sëmundjen në mënyrë të plotë, ndërsa heterozigotët nuk kanë shenja klinike të dallueshme. Kjo sëmundje shkaktohet nga një mutacion i genit CF, që kodifikon proteinën CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), funksioni i së cilës në normë është transporti i klorit, nëpërmjet membranës qelizore, në nivelin e kupolës membranore të qelizave të epitelit respirator, të pankreasit, të intestinit dhe të gjenderrave sudoripare. Kanali i klorit është AMPc – i dependente dhe rregullon funksionin e kanalit të Na<sup>+</sup>, rregullon pH dhe transporton glutathionin.

Fibroza kistike ka frekuencë të lartë në popullatën e bardhë, 1 rast ndër 2000 të porsalindur, ndërsa në popullatat orientale dhe të zezakët është e rrallë, por martesat të perziara kanë ndikuar në përhapjen e kësaj sëmundjeje dhe në këto kontigjente popullate. Në bazë të frekuencës të homozigoteve të prekura nga fibroza kistike në popullatën e bardhë, është llogaritur se 5 % e popullatës mund të jetë bartese heterozigote.

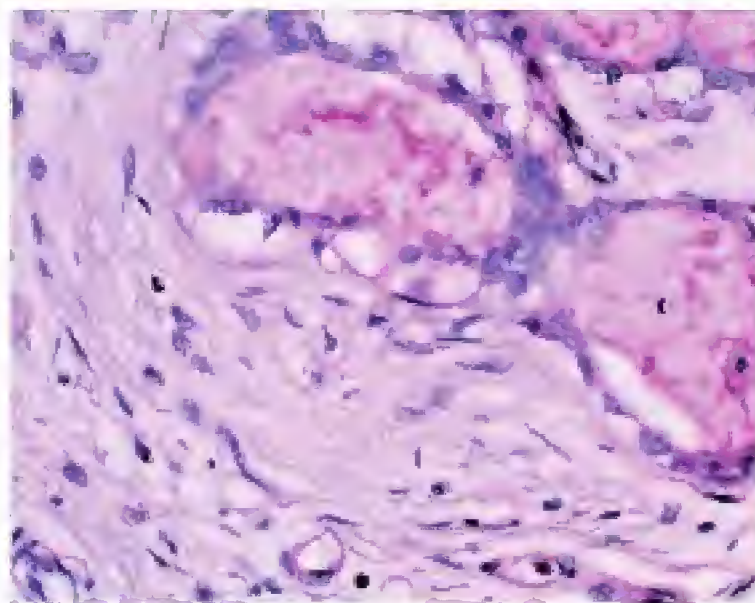


Fig. 7. 10. Fibroza kistike, duktuset e zgjeruar, të mbushur me mukus dhe fibroza intersticiuale.

Sëmundje muskuloskeletike	Distrofia muskulare e Duchenne.
Sëmundje të gjakut	Hemofilia A dhe B Granulomatoza kronike Mungesa e enzimës glukozë-6-fosfat dehidrogenazës.
Sëmundje imunitare	Agamaglobulinemia Sind. Wiskott-Aldrich
Sëmundje metabolike	Diabeti insipid Sindroma Lesch-Nyhan
Sëmundje nervore	Sindroma e X-i brishtë

Fig. 7. 11. Sëmundje autosomike recessive të lidhura me kromozomin X.

Sëmundja, në thelb shprehë demtimin e gjenderrave ekzokrine, që sekretojnë mukus dhe të gjenderrave ekrine sudoripare (të djersës) në të gjithë trupin. Keto demtime janë tipike në pankreas, ku gjenderrat kanë sasi të mëdha mukusi, tepër viskoz (Fig. 7. 10), që i mbush duktet sekretore të pankreasit ekzokrin, ku shkakton zgjerimin kistik të gjenderrave e të duktuseve, si dhe atrofi e fibroze të parenkimes ekzokrine. Prania e dy komponentet morfologjik: mukusi dens dhe fibroza, i nxiten autorët klasik, ta emërtojnë me dy terma: fibroza kistike dhe mukoviscidoza. Kjo sëmundje shoqërohet me rritje të klorureve e të sodiumit në djersë dhe në sasi më të vogël dhe të potasit, të cilët së bashku shfaqen që në lindje dhe persistojnë për gjithë jetën.



Ne ecurine e FK jane te pranishem dhe nderlikimet dytesore ne organe te tjera si zhvillimi i afeksioneve pulmonare, insuficiencia pankreatike, steatorrea, malnutriciooni, cirroza hepatike, ileusi mekanik i zorreve etj., qe mund te manifestohen ne çdo periudhe te jetes te semurit, duke filluar menjehere pas lindjes, ne femijeri dhe ne adoleshence.

Demtinet anatonike ne fibrozen kistike varen nga tipi i gjenderres te prekur dhe nga shkalla e lendimeve qe zhvillojne. Ne disa femije, semundja paraqitet e lehte dhe nuk e kompromenton seriozisht rritjen e zhvillimin e tyre, per çka ata mbijetojne deri ne adoleshence e deri ne jeten adulte. Ne raste me demtime te renda, semundja e lendon seriozisht shendetin dhe e shkurton mbijetesën e ketyre te semureve.

*Demtinet ne pankreas*, jane te pranishme ne rreth 80 % te semureve me fibroze kistike. Ne format e lehta ndodh grumbullim i mukusit ne duktuset e vegjel, te shprehura me zgjerime modeste te strukturave gjenderrore ekzokrine. Ne format klasike, duktet bllokohen teresisht nga mukusi dhe nderlikohen me atrofi te gjenderrave dhe me fibroze progresive te teritoreve ekzokrine, qe shkaterrohen nga tretja enzimatiqe. Demtimi i strukturave ekzokrine çon ne humbje te lengjeve pankreatike dhe per pasoje prishet perthithja e yndyrnave dhe e vitaminave liposolubile, qe çon ne gjendje te rende avitaminoze (A, D, K) dhe zhvillimin e metaplazise skuamoze te epitelit veshes te dukuteve pankreatike. Mungesa e amilazes pankreatike, si dhe çrregullimet e sekretimit te mukusit nga mukoza gastrointestinale, bejne qe ne zorren e holle te porsalindurve, te formohen tapa mukusi viskoze, qe çojne deri ne bllokime mekanike te zorreve.

*Demtimi i melçise*. Ne 25 % te rasteve melçia peson bllokim te kanalikulave biliare nga prania e materialeve mukoide dense, ndersa ne rastet me ecuri te zgjatur ndodh proliferim i dukteve biliare, qe bashkeshoqerohen me fibroze progresive portale dhe me infiltarte elementesh mononukleare. Ky kompleks demtimesh ne rreth 5 – 15 % te femijeve, çon ne zhvillimin e cirrozës biliare.

*Demtimi i gjenderrave te peshtymes*. Eshte i ngjashem me ato te pankreasit dhe shprehet me prani tapash mukusi dense, zgjerim te dukteve dhe metaplazi skuamoze te epitelit veshes, te shoqeruara me atrofi gjenderrore dhe zona fibroadipoze zevendesuese.

*Demtinet e rrugeve te frymëmarrjes dhe te mushkerive*. Ndeshen pothuajse ne te gjitha rastet, ku perfaqesojne nderlikimet me te renda te semundjes. Bllokimi i mukusit ne hunde dhe ne sinuset, shprehet me rhinite dhe sinuzite kronike. Rreth 7 % e rasteve kane dhe polipoze te hundes.

Mushkerite demtohen nga shtimi i sekrecioneve mukoviskoze te gjenderrave te nenmukozes te bronkeve, qe çojne ne bllokim te vijave respiratore, shfaqien e emfizemes dhe te bronkoektazise. Mbivendosja e infeksioneve, shkakton bronkite kronike, bronkopneumoni dhe abscese te mushkerive, qe jane pergjegjese per 90 % te vdekjeve ne te semure me fibroze kistike, pavaresisht nga mosha.

*Organet genitale*. Ne fibrozen kistike, te gjitha llojet e sekrecioneve te trupit jane teper viskoze, per rrjedhoje, 97 - 98 % e meshkujve adulta kane likuidin spermik teper te dendur, aq sa pengon levizjen e spermatozoideve, çka perfundon me infertilitet.

### **Semundjet e lidhura me kromozomin X.**

Te gjitha semundjet e lidhura me seksin, ne raport me kromozomin X, jane me te shpeshta, se ato me aberracione autosomike dhe njekohesisht prishjet e ekuilibrit te tyre (shtim ose humbje), tolerohen me mire, se ato te kromozomeve autosomike (Fig. 7. 11). Kjo tolerance lidhet me dy rrethana te vecanta, qe i karakterizojne kromozomet e seksit:



- a. inaktivizimi i njerit prej kromosomeve X dhe ruajtja e aktivitetit të tjetrit;
- b. me sasinë e vogël të materialit genik, që mbart kromozomi Y.

Inaktivizimi i një prej kromosomeve X u hipotezua nga Mary Lyon (1961), e cila afirmoj se, vetëm një nga kromozomet X është aktiv në apsektin genik, kurse kromozomi tjetër X me origjinë nga nëna, ose nga babai, bëhet heteropiknotik dhe inaktivizohet, madje ky inaktivizim i kromozomit X amëtar ose atëror, ndodh rastesisht në qelizat e blastocitit rreth ditës së 16 të jetës embrionale.

Inaktivizimi i të njëjtit kromozom X ndodh në të gjitha qelizat, që rrjedhin nga ato pararendese. Shumica e femrave normale janë në realitet mozaikë, me dy popullata qelizash, njëra me inaktivizim të kromozomit X të nënës dhe tjetra me inaktivizim të X atëror. Për femra ka të njëjten dozë genesh aktive të lidhur me kromozomin X, aq sa ka dhe mashkulli. Kromozomi X i inaktivizuar shihet gjatë interfazës në bërthamën qelizore, ku mërr trajten e një mase të vogël të erret, të ngjitur me membranën nukleare, i njohur si trupi i Barr ose kromatina X, e pranishme në të gjitha qelizat somatike të femrave normale.

Hipotezat e Lyon japin një shpjegim të përqyshëm, pse femrat nuk kanë dy dozë genesh të lidhura me kromozomin X, por nuk arrijnë të justifikojnë anormalitetin somatik e genomic me dizekuilibrin e kromosomeve X. Nëse vetëm një kromozom X është aktiv, atëherë përse individët 45,X (sindroma Turner) ose 47,XXY (sindroma Klinefelter) përmbajnë të tilla anormalitete të kromozomit X?

Duke kërkuar shpjegime për këtë paqartësi, u arrit të modifikohen hipotezat e Lyon. Aktualisht pranohet, se pavaresisht se njëri nga kromozomet X është inaktiv në të gjitha qelizat gjatë embriogjenezës, ai riaktivizohet në mënyrë selektive në qelizat germinale para se të ndodhi mejoza e parë. Në këtë mënyrë duket se kerkohen të dy kromozomet X për të plotësuar një gametogenezë normale. Gjithashtu duket se inaktivizimi nuk e intereson tërë kromozomin X, pasi studimet molekulare dhe citogenetike, provojnë se disa gene të lokalizuara në rajonin Xq26-27 mbeten aktive në të dy kromozomet X në femrat normale.

Kromozomi Y, është i mjaft i shkurrtë, por dhe i domosdoshëm për zhvillimin e mashkullit dhe geni për zhvillimin e testikujve (Testis Determining Factor) lokalizohet në pjesën e poshtme të krahut të shkurter të kromozomit Y. Shumica e semundjeve të lidhura me kromozomin X janë recesive dhe shprehen këto tipare:

1. transmetohen nga grate bartese heterozigote vetëm në femijet meshkuj, të cilët sigurisht janë hemizigot për kromozomin X.
2. Grate heterozigote rrallë herë e shprehen në mënyrë komplete modifikimin fenotipik, ndërkohë që është prezente një allel normal. Inaktivizimi i njerit nga kromozomet X krijon mundësi, që dhe alleli normal të inaktivizohet në pjesën më të madhe të qelizave, çka bën, që semundja të shprehet plotësisht në grate heterozigote;
3. Mashkull i prekur, nuk i transmeton semundjen femijeve meshkuj, por vetëm femijeve femra.

Këto të dhëna sugjerojnë disa tipare të përgjithshme për patologjitë që rrjedhin nga çrregullimet e kromosomeve seksuale: përgjithësisht ato krijojnë semundje komplekse kronike të zhvillimit seksual e të aftësisë pjellore /riprodhuese; diagnostikohen me vështirësi në lindje, ndërsa shumica njihen në pubertet. Sa më i madh numuri i kromosomeve X si në meshkuj dhe në femra, aq më i madh është rreziku për prapambetje mendore të femijeve të lindur nga këta prindër.

### 7.3.2 Bazat biokimike të semundjeve monogenike.

Semundjet mendeliane rrjedhin nga gabimet e një geni të vetëm, që çon në formimin e një proteine të alteruar, ose në reduktimin sasior të prodhimit genik.



Pra mund të themi se mutacioni godet të tre tipat e proteinave: *enzimat, proteinat strukturale dhe proteinat rregulluese*, për rrjedhojë, mënyrat e transmetimit të këtyre sëmundjeve, janë të lidhura me tipin e proteinës që ka pësuar mutacion.

Mekanizmat biokimike të çrregullimit mendelian mund të jenë: a. defekte enzimatike, b. defekte të sistemit receptorial të membranës, c. dëmtime të struktura, të funksionit, ose të sasisë së proteinave joenzimatike, d. reaksionet e pazakonshme ndaj disa medikamenteve me përcaktim genik.

#### **Difektet enzimatike.**

Mutacionet mund të përcaktojnë sintezën e një enzime me defekte, ose të çojnë në prodhim në sasi të pakta të enzimës normale dhe në të dy rastet rezultati është i njëjti: bllok metabolik me tre pasoja:

a. *Grumbullimi i substratit*, që varet nga pika ku ndodh bllokimi i reaksionit, çka perfundon me grumbullimin e një ose të dy produkteve intermediare metabolike. Kësisoj në galaktozemi, nga mungesa e galaktoz-1-fosfatidiltransferazës, galaktoza nuk metabolizohet, grumbullohet në lizosome dhe patologjite që rrjedhin nga ky mekanizëm, emërtohen sëmundje me depozitime lizosomiale.

b. *Defiçiti enzimatik me bllokimi metabolik*, që çon në pakesim sasior të prodhimit perfundimtar. Në keto raste mungesa e enzimës p.sh e tirozinazës, ndalon prodhimin e pigmentit melaninë dhe zhvillohet albinizmi. Kur prodhimi perfundimtar ushtron efekt "feedback", defiçiti i këtij produkti ndikon, që enzima pjesëmarrëse në reaksion të mbiprodhojë lende ndërmjetëse, të cilat mund të kenë efekt dëmtues mbi qelizat, si ndodh p.sh në sindromen Lesch-Nyhan.

c. *Paaftësia për të inaktivizuar një enzimë me veprim dëmtues për indet*. Kjo rrethëshe ndeshet në defiçitin hereditar të  $\alpha$ -1-antitripsinës serike, për rrjedhojë të sëmurët janë të paaftë të inaktivizojnë elastazën e neutrofileve dhe aktiviteti i pakontrolluar i kësaj proteaze, çon në degradimin e elastinës në paretet alveolare dhe zhvillimin e emfizemes pulmonare.

#### **Difekti i sistemit receptorial dhe i transportit.**

Shumë substanca biologjikisht aktive, transportohen nepermjet membranës qelizore. Sëmundja e hiperkolesterolemisë familjare është një shembull i difektit genik të transportit të realizuar me receptoret ku për shkak të sintezës së pamjaftueshme të receptoreve membranor, ndodh transportim i mangët i lipoproteinave me densitet të ulët (LDL) për në brendësi të qelizës dhe në mënyrë dytesore nga mekanizmat ndërmjetëse, zhvillohet sinteza e tepruar e kolesterolit.

Tjetër shembull paradigmatic i këtij grupi, është sëmundja e Hartnup, ku difekti lokalizohet në sistemin e transportit të triptofanit nga qelizat intestinale, për çka mungesa e këtij aminoacidi, prish metabolizmin e nikotinamidit, me pasoje zhvillimin e podagres. Janë përshkruar mbi 20 anomali hereditare të lidhura me enzimën e sistemit të transportit, që prekin intestinën dhe veshkat.

#### **Dëmtimi i struktura, i funksionit, ose i sasisë të proteinave joenzimatike.**

Difektet genike, me pasoja dëmtimin e proteinave strukturale, shpesh kanë dhe efekte dytesore si rasti i anemisë falciforme. Në këtë tip hemoglobinopatie, difekti qëndron në strukturën e molekulës së globinës, ndërsa në talasemi, difekti genik është mutacioni i genit që rregullon sasinë e sintezës të vargjeve globulinike  $\alpha$  ose  $\beta$ , të cilët në aspektin struktural janë normale.

#### **Reaksioni i pazakonte ndaj medikamenteve me përcaktim genik.**

Disa defekte enzimatike të përcaktuara genetikisht, shprehen vetëm në rastet kur një individ i administrohen disa lloje medikamentesh, si p.sh kur merret primakina në terrenin e defiçitit të enzimës glukoz-6-fosfat-dehidrogjenazës, do të nderlikohet me zhvillimin e një anemie të rende.



## 7.4. VËSHTRIM MBI DISA SËMUNDJE GENIKE.

Sëmundjet genike të njohura deri më sot edhe pse në dukje të rralla, në fakt janë më të shpeshta, madje përbejnë një problem shqetësues mjekësor dhe shoqëror. Rreth 20 % e fëmijëve të sëmurë, të shtruar në spitale, janë të prekur nga një sëmundje genike; rreth 50 % e aborteve spontane ndeshen në nëna me anomali kromozomike; një grup i konsiderueshëm sëmundjesh në të rritur, shoqërohen me anomali genike të evidencueshme në kariotip; disa sëmundje janë me origjinë nga mutacione të një geni të vetëm dhe mjaft të tjera rrjedhin nga defekte të perziera dhe mutacione të vogla të krijuara nga faktorët ambiental (si sëmundjet me hereditet multifaktorial).

### 7.4.1. Sëmundjet e shkaktuara nga mutacione të proteinave strukturale.

Në disa patologji të provokuara nga mutacioni i geneve, që kodifikojnë proteinat strukturale, krahas dëmtimit të indit bashkelidhës, shprehen dhe me dëmtime në organe të tjera. Është me interes teorike praktik të trajtojmë disa prej tyre.

#### **Sindroma e Marfan.**

Është sëmundje e rrallë autosomike dominante, me anomali biokimike të indit bashkelidhor për llogari të fibrillines, një glikoproteinë e sekretuar nga fibroblastet. Fibrilina ndërhyrë në formimin e agregateve mikrofibrillare të kolagenit në shtrojen ekstraqelizore, ku këto mikrofibrile shërbejnë si skela për depozitimin e elastinës, që është përberësi themelor i ndërtimit të fibrave elastike.

Sindroma e Marfan rasteset 1 rast ndër 10 000 banorë. Në 85 % të rasteve kanë njerin nga prinderit të prekur me këtë sindromë (shpërndarje familjare me transmetim hereditet autosomik dominant), ndërsa 15 % e rasteve janë sporadike dhe në këto raste mendohet se rrjedh nga mutacionet genike, që kryesisht janë dytesore nga mozaicizmi i qelizave germinale atërore, të lidhura me moshën e madhe të babajt. Incidenca e S. Marfan nuk influencohet nga perkatesia etnike dhe nuk ka shpërndarje gjeografike.

Në vitin 1992 u identifikua geni FBN1, i lokalizuar në kromozomin 15, në pozicionin 21.1, i cili kodifikon fibrilinen-1. Në këtë gen ndodhet lokusi Marfan, i cili në 60 % të rasteve pëson deri në 500 mutacione, por shumica janë mutacione nonsens, që çojnë në prodhimin e fibrillines-1 anormale.

Në vitin 1998 u identifikua një tjetër gen - FBN2, i lokalizuar në kromozomin 3p24-p25, që kodifikon fibrilinen-2. Mutacioni i këtij geni është i rrallë dhe zhvillon një sëmundjen autosomike dominante të araknodaktilisë kontraktuese kongjenitale.

Për arsye të paqarta, meshkujt e transmetojnë sindromën e Marfan në brezat pasardhës me pak se sa femrat dhe ndofta kjo ndodh, sepse këtu ndërhyrë kapaciteti fertil i reduktuar i meshkujve, në krahasim me femrat, që është i lartë.

Sindroma Marfan tipizohet me komplekse anomalishë në sistemin muskuloskeletik, në sistemin kardiovaskular, në sy dhe në organe të tjera.

*Anomalitë e skeletit*, janë manifestimet më tipike të sindromës së Marfan, të shprehura me anomali të aparatit muskuloskeletik. Të sëmurët kanë zhvillim trupor të tepruar dhe diz-harmonik, gjymtyrët të gjata, gishtinjtë e duarve të holla (araknodaktilia: gishtat e merimanges), hipotrofi muskulare, kontraktura fibroze të gishtave të duarve e të gjunjëve, dolikosefalia (ka diktuar emërtimin e kësaj sindrome dhe "dolikostenomelia"), kanë skolioza e deformime të kafazit të krahërorit (pectus excavatum, pectus carinatum). Ligamentet artikulare të duarve e të këmbëve janë të flashket. Defiçiti dhjamor dhe atrofia muskulare, forma ovale e kokes, nofullat e poshteme hypognatike dhe/ose retrognatike, enoftalmia dhe



faqet e futura ne fytyre, krijojne pamje te veçante te ketyre te semureve, e shprehur me nje ngjashmerie impresionante me “fytyren e Abraham Linkoln”.

*Modifikimet okulare.* Me karakteristiket jane dislokimi ose subluksacioni bilateral i kristalinit (nga demtimi i ligamenteve te kristalinit), miopia, strabizmi dhe shkeputja e retines. Me vone, ne ecurine e semundjes verifikohet katarakta, qe eshte nje fenomen dytesor nga spostimi i kristalinit dhe qe perfaqeson nje nder shenjat kryesore te sindromes se Marfan.

*Anomali kardiovaskulare.* Prekja dhe demtimi i zenres manifestohet me prolaps te mitrales (50 % e pacientave), zgjerim te valvulave dhe te bulbit te aortes, zgjerim dhe çarje te aortes ngjitesse dhe te harkut te aortes, nga nekroza kistike e medias. Keto demtime prekin dhe arteriet pulmonare. Ne aorte, nekroza kistike krijon çarje te paretit e zhvillim te hematomave intramurale, qe perfundojne me aneurizem disekante, qe behet shkak i vdekjeve ne 50 % te ketyre pacienteve.

### **Sindromat e Ehlers-Danlos (SED).**

Ky grup sindromesh, te njohura me emertimin Ehlers-Danlos, karakterizohet nga difekte ne sintezen ose ne strukturen e kolagenit fibrilar, per çka jane perfshire ne te njejten kategori me sindromen Marfan. Jane te gjitha semundje me difekt te nje geni te vetem, por menytrat e transmetimit perfshijne te tre format mendeliane. Ky aspekt nuk duhet te na çudisi, perderisa biosinteza e kolagenit eshte nje proces kompleks, qe mund te çrregullohet nga gabimet genike per llogari te çdo njerit nga genet e kolagenit, pra nga genet kodifikuese te enzimave, nga gene qe modifikojne pas transkriptimit te kolagenit. Kompleksiteti i ketyre semundjeve lidhet me faktin se ekzistojne 12 tipa te ndryshem kolageni, seicili me lokalizim te posaçem indor dhe i prodhuar nga nje gen i veçante.

Tradicionalisht, SED jane ndare ne 10 variante, ne varesi te manifestimeve klinike dhe me tipin e hereditetit. Indet me te prekura nga variantet e SDE jane ato te pasura me kolagen si, artikulationet, lekura, ne te cilen fibrat kolagene te demtuara humbin forcen terheqese e kesisoj lekura behet hiperelastike dhe artikulationet shume te levizshem.

Ne planin klinik, format e SED grupohen ne baze te shenjave te me poshteme: lekura hiperelastike dhe e brishte, prani cikatriceesh distrofike, reduktim i rezistences te indit bashkelidhes, lendushmeri e larte nga traumat, cikatricet pas traumave dhe pas nderhyrjeve kirurgjikale jane te shtrira, te shkelqyeshme, te holla qe krijojne pamjen e “letres se cigares”, madje shpesh ngjajne me djegiet. Traumat ne lekure perfundojne me zhvillimin e pseudotumoreve molluskoide (keloidi hipertrofik), te cilet shoqerohen me dukuri nekrotike dhe me kalçifikime. Keto keloide shfaqen ne nivelin e berrylave dhe te gjunjeve. Hipermobiliteti artikular zhvillohet pasi kapsula, ligamentet dhe tendinat behen te flashket, per rrjedhoje funksioni i artikulationit ndikohet nga hipertrofia muskulare, qe shpesh çon ne perdredhje te kyçeve. Demtimet e indit bashkelidhes krijojne nderlikime ne organet e brendeshme, si çarje spontane te zorres (kolonit) dhe te vazave te medha te gjakut (SED tipi III), shkeputje e retines (SED tipi VI), me zhvillim te hernieve diafragmale (SED tipi I).

Bazat biokimike dhe molekulare te ketyre anomalive nuk njihen per te gjithë tipat. Megjithë heterogenitetin e shprehur, ne “klasifikimin e Berlinit”, i bazuar ne kliniken dhe ne tipin e hereditetit, arrit te perkufizohen 10 forma tipike.

- Tipat I, II, III, VIII - karakterizohen nga transmetimi autosomik dominant;
- tipat VI, IX - me transmetim autosomik recesiv;
- tipi V - eshte i lidhur me kromozomin X-te ngjashem,
- tipat IV, VII, XI (tipi XI emertohet “hipermobiliteti artikular familiar”) jane forma te perziera.



- Tipi i IX, nuk u inkluadrua ne grupin e SED, sepse defekti paresor i tij eshte metabolizmi i bakrit, i shoqeruar me sindromen e Menkes dhe perderisa geni qe rregullon metabolizmin e bakrit eshte ne kromozomin X, atehere semundja ka trashegim me karakter autosomik recesiv.

Njihet dhe nje forme vaskulare e SED, qe rrjedh nga anomalite e kolagenit te tipit III, nje forme genike heterogene, ku se paku ndeshen tre tipe mutacioni te genit COL3A1. Nje nga mutacionet prish sintezen e vargut pro- $\alpha$ -1 (kolageni tipi III), nje tjetër prek sekretimin e prokolagenit te tipit III, ndersa mutacioni i trete çon ne sintezen e kolagenit III me strukture anormale.

Keto te dhena molekulare orientojne per menyrat e transmetimit autosomik dominant dhe per tiparet klinike te SED te tipit vaskular, qe eshte rezultat i mutacioneve, qe interesojne proteinat strukturale. Anomalite e kolagenit III shprehen me demtime te vazave te gjakut te zorreve (te pasura me kolagen III), qe pesojne ruptura spontane. Forma me e njohur dhe me e shpeshte e SED eshte tipi VI, qe zhvillohet nga ulja e aktivitetit te enzimes lizilhidroksilaza, qe hidrolizon mbetjet e lizines gjate biosintezes te kolagenit. Hidroksilizina eshte thelbesore per lidhjet e kryqezuara te fibrave kolagene dhe mungesa e enzimes lizilhidroksilaza prodhon kolagen te tipit I e te III te privuar nga stabiliteti struktural, ndersa kolagenet e tipit II, IV e V jane normale.

Tipi IV i SED lidhet me teper me mutacione te nje proteine strukturale, se me enzima dhe perfageson nje model te hereditetit autosomik dominant. Ne tipin VII te SED, defekti thelbesor eshte çrregullimi i procesit te shnderrimit te prokolagenit I ne kolagen, çka ndodh nga mutacionet e geneve COL1A1 dhe COL1A2 per kolagenin I, qe çojne ne formimin e katenave pro- $\alpha$ 1 dhe pro- $\alpha$ 2, me struktura anormale dhe rezistente ne keputjen e peptidit N-terminal. Nga keto dy mutacione, formohet kolagen I i alteruar. Me qe keto mutacione prekin si enzimatat dhe proteinat strukturale, tipat e hereditetit jane te ndryshem.

Kur mungon peptidaza N-terminale, semundja transmetohet si defekt autosomik recesiv, ndersa kur ndodh mutacion i genit per kolagenin I, transmetimi eshte autosomik dominant. Ne 30 – 50 % te rasteve me tipin klasik te SED, individualizohen mutacione ne genin COL5A1, per kolagenin V. Ndonese nuk ka alteracione te geneve te tjere, ne sintezen e kolagenit, implikohen dhe proteina te tjera te shtrojes jashtqelizore si p.sh tenascina-X.

#### 7. 4. 3. Semundjet e shkaktuara nga mutacioni i proteinave receptoriale.

Ne kete grup perfshihen disa semundje, qe kane mutacionet e genit kodifikues per receptoret qelizor, si ndodh me semundjen e hiperkolesterolemise familjare.

##### **Hiperkolesterolemia familiare.**

Ndofta eshte nder semundjet mendeliane me te shpeshta, e zhvilluar nga mutacionet e genit qe kodifikon receptoret per lipoproteinat me densitet te ulet (LDL). Keto receptor kane rol te posaçem ne metabolizmin dhe transportin e kolesterolit. Anomalia receptoriale krijon humbjen e kontrollit “feed-back”, çka shkakton shtim te tepruar te kolesterolit, i shprehur me formimin e ksantomave ne tendinet dhe zhvillimin e aterioskleroze se hershme ne moshat e rritura, me rrezik te larte per infarkt miokardi.

Faza e pare e ketij procesi eshte sekretimi ne rrymen e gjakut te lipoproteinave me densitet shume te ulet (VLDL) (Fig. 7. 12 dhe Fig. 12. 3), qe i transportojne trigliceridet nga melçia per ne indet periferike. VLDL eshte e lidhur me tre apoproteina: B-100, ApoC e ApoE. Kur partiçellat e VLDL arrijne kapilaret e indit dhjamor dhe muskular, zberthehen nga lipoproteinlipaza, qe çon ne ekstraktim te shumices se triglicerideve. Molekula, qe rrjedh nga ky proces (nga humbja



e ApoC), quhet lipoproteina me densitet te ndermjetem (IDL), e cila permban pak trigliceride, por eshte e pasur me estere te kolesterolit dhe ruan dy apoproteinat (B-100 dhe ApoE). Pjesa e IDL qe nuk pranohet nga melcia peson nje metabolizim te me pasem te triglicerideve te mbetura dhe te apoproteines E, duke u shnderruar ne LDL, e cila ruan proteinen B-100 dhe eshte e pasur me kolesterol. Pasi leshohet nga ana e endotelit kapilar, IDL ndjek dy ruge metabolike:

a- Rreth 50 % e IDL, nepermjet transportit te ndermjetesuar nga receptoret kapet shpejt nga hepatocitet. Receptoret pergjegjes qe lidhin IDL me membranen e qelizes hepatike, njohin si apoproteinen B-100 dhe Apo-E. Ne qelizen hepatike, IDL riqarkullohet per te prodhuar VLDL.

b. Particellat e IDL qe nuk kapen nga hepatocitet, i nenshtrohen riperpunimit te metejshe metabolik, gjate te cilit largohet pjesa e madhe e triglicerideve te mbetur dhe lirohet apoproteina E, çka çon ne prodhimin e LDL te pasur me kolesterol (Fig. 7. 13). Pra IDL eshte burimi direkt i prodhimit te LDL plazmatike.

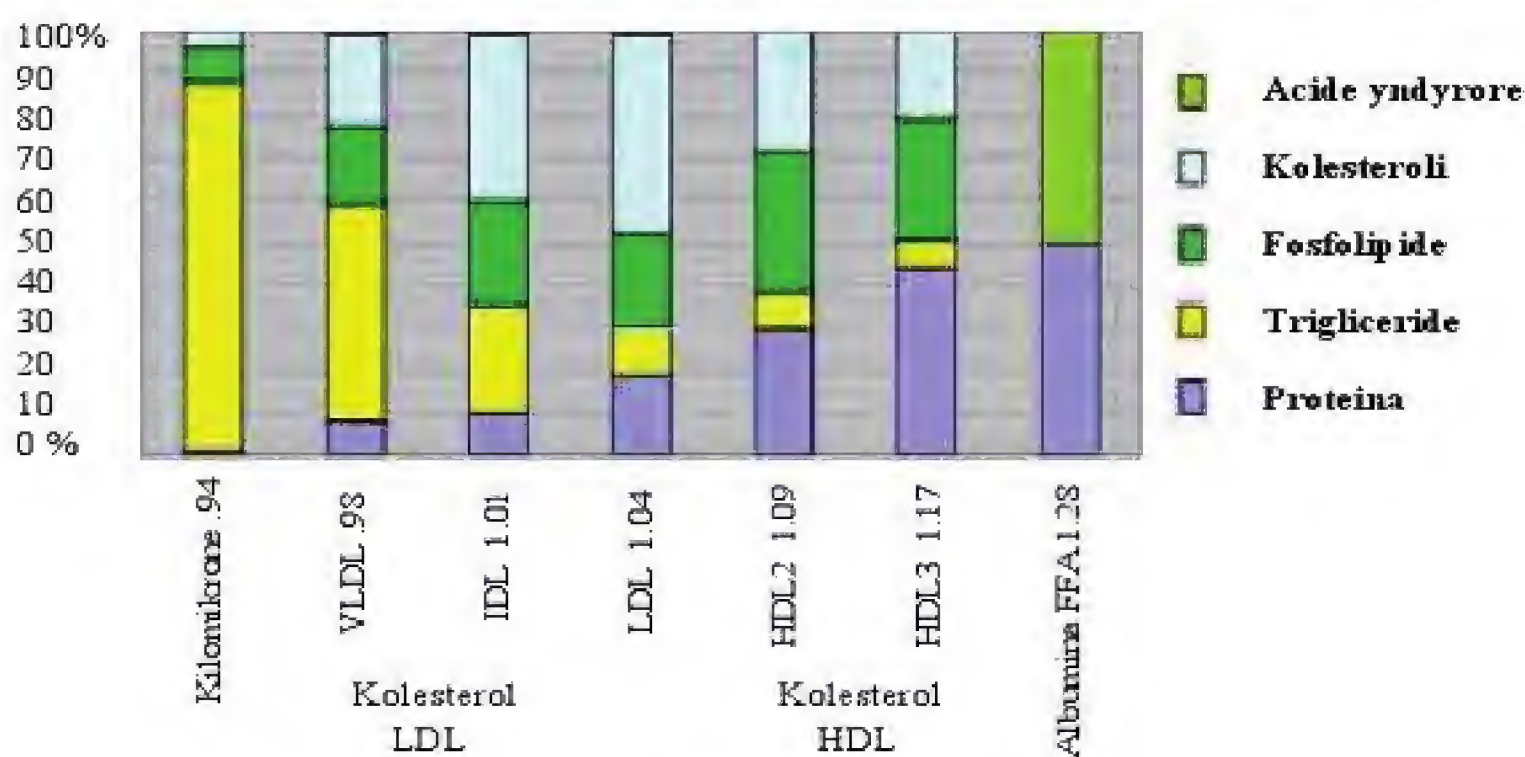


Fig. 7. 12. Pjesmarja e kolesterolit ne strukturen e lipideve.

Me sa duket ekzistojne dy mekanizma per largimine LDL nga plazma, njeri i ndermjetesuar nga receptoret per LDL dhe tjetri nga receptori per LDL e oksiduar (receptori i pastrimit). Dhe pse shume qeliza si fibroblastet, limfocitet, qelizat muskulare te lenuar, hepatocitet dhe qelizat e suprarenave, i permbajne receptoret per LDL me afinitet te larte per apoproteinen B-100, ne fakt rreth 70 % e LDL plazmatike, kapet dhe eliminohet nga melcia, nepermjet nje procesi transporti te sofistikuar.

Hapi i pare i transportit te LDL nepermjet sistemit receptorial, parashikon lidhjen e saj me receptoret e vendosur ne siperfaqen e qelizes dhe me pas hyne brenda ne qelize, me mekanizmin e endocitozes. Ne qelize, fshikzat e endocitozes shkrihen me lizozomin, ku molekulat LDL degradohen nga enzimat, pjesa apoproteinike hidrolizohet ne aminoacide, ndersa esteret e kolesterolit çahen duke leshuar kolesterolin te lire ne citoplazem, qe do te perdoret per sintezen e membranesh dhe per rregullimin e homeostazes qelizore. Çlirimi intraqelizor i kolesterolit, shperthen nje sistem te sofistikuar feedback me keto efekte:

a. kolesterolin e frenon sintezen e kolesterolit qelizor, nepermjet bllokimit te 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA-reduktaza, e cila eshte enzima qe kufizon sintezen e kolesterolit ne qelize;

b. aktivizon enzimen acil-CoA-kolesterol-aciltransferaza, qe esterifikon dhe e grumbullon me teprice kolesterolin;



c. pakeson sintezen e receptoreve qelizore per LDL, duke e mbrojtur qelizen nga grumbullimi i kolesterolit te tepert.

Monociti-makrofag, nuk kane nevoje per receptore per transportimin e LDL, megjithese ne fakt, ata i kane keto receptore, por i kane te modifikuara kimikisht nga acetilatet ose nga oksidet. Nga ana tjeter, duhet kujtuar se hiperkolesterolemia familjare rrjedh nga mutacioni i genit specifik per receptoret e LDL, i perqendruar ne kromozomin 19.

Jane verifikuar afersisht 900 mutacione, qe interesojne genin per receptoret e LDL. Heterozigotet, me qe permbajne vetem nje gen normal, zoterojne 50 % te numerit te receptoreve normale teper specifik per LDL. Nga ky defekt ne mekanizmin e transportit, goditet katabolizmi i LDL me rrugen receptoro-dipendente, çka çon ne rritjen dyfishe te nivelit te tij plazmatik. Shtimi i LDL ne plazem, e "kompenson" transportin defektuoz intraqelizor dhe kete gjendje organizmi e paguan me zhvillimin e ateroskleroze. Homozigotet nuk kane ne qelizat e tyre receptor normal per LDL, per rrjedhoje kane nivele shume te larta te LDL plazmatike.

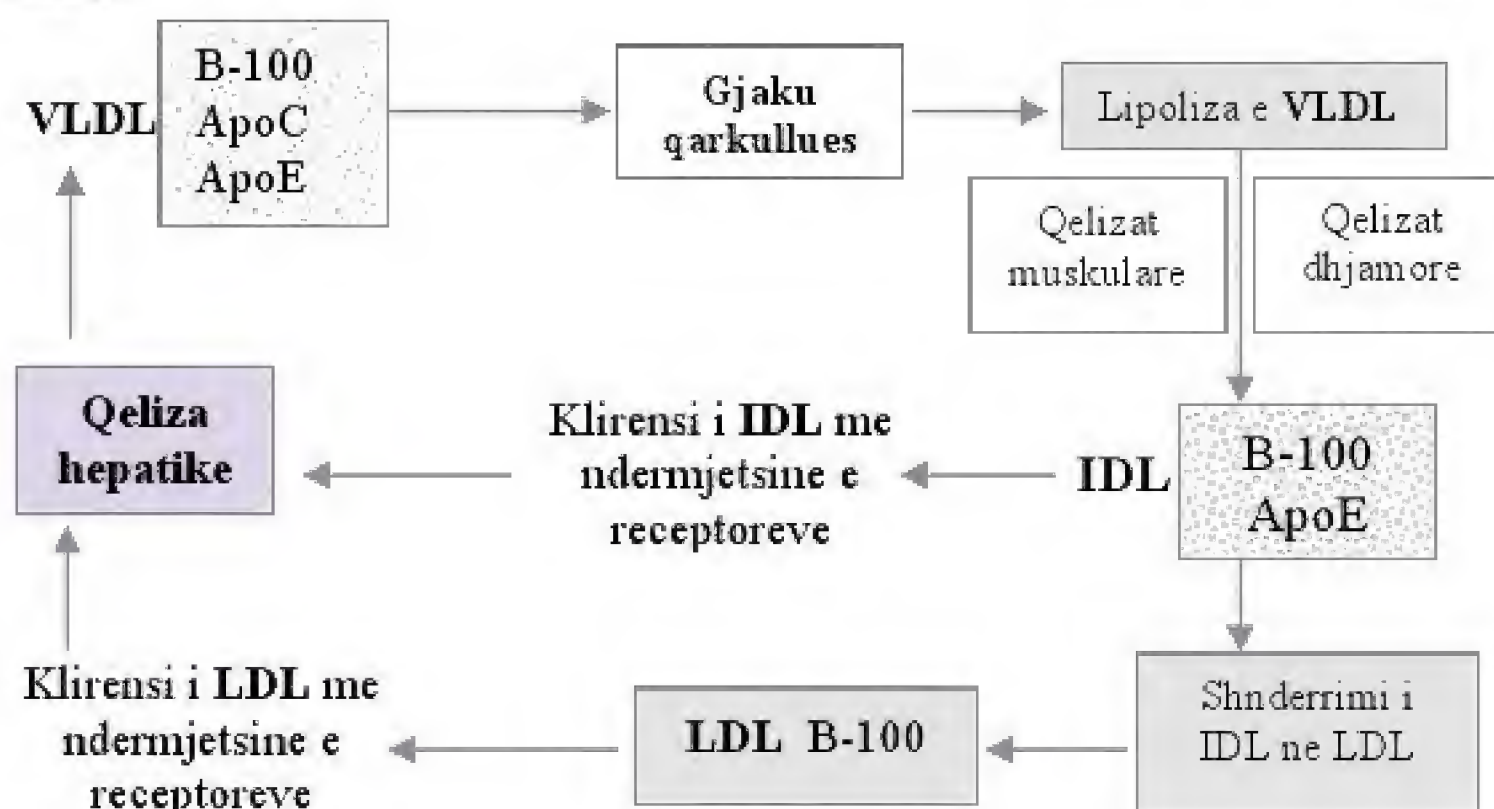


Fig. 7. 13. Skema e metabolizimit te LDL dhe roli i qelizes hepatike.

Perveç difektit ne transportin e LDL, si homozigotet dhe heterozigotet kane rritje te sintezes se LDL. Ne homozigotet prodhimi i LDL eshte 2-3 here me i madh se norma, ndersa ne heterozigotet rritja arine vlera 30 % mbi normen. Mekanizmi i kesaj hiperkolesterolemie, varet dhe nga mungesa e receptoreve per LDL. Rikujtojme se edhe IDL, si prekursori i LDL plazmatike, perdor te nejtet receptore te LDL te qelizes hepatike. Per shkak te demtimit te transportit hepatic, pjesa me e madhe e IDL plazmatike, ne menyre dytesore, kthehet per te formuar LDL plazmatike.

Fenotipet e hiperkolesterolemise familjare grupohen ne pese kategori:

1. Mutacionet e klases I: jane te rralla dhe krijojne mungese te *sintezes* te proteinave receptoriale, te shprehur me mungesen e receptoreve funksional;

2. Mutacionet e klases II: jane me te shpeshta, e keto raste, genet i kodifikojne proteinat receptoriale, te cilat grumbullohen ne retikulin endoplazmatik, por nuk mund te *transportohen* ne aparatine Golxhit;

3. Mutacionet e klases III: i perkasin domenit te receptoreve, qe lidhin LDL, ku proteina kodifikuese e arine siperfaqen qelizore, por *nuk arine te lidhi* LDL, ose lidhin vetem 1-10 % te sasise te LDL ne krahasim me normen.



4. Mutacionet e klases IV: kodifikojne proteinat, qe sintetizohen dhe transportohen drejt siperfaqes qelizor, ku *grumbullohen*, madje lidhin normalisht LDL, por nuk arrijne te vendosen ne gropezat veshëse te membranës qelizore dhe per pasoje LDL e lidhur nuk mund te fagocitohet;

5. Mutacionet e klases se V: kodifikojne proteina te shprehura ne siperfaqen qelizore, qe mund te lidhin LDL, por *nuk ndodh shqitja* e LDL nga receptori.

Njohja e ketyre mekanizmave ka ndihmuar ne mjekimin e hiperkolesterolemise, si rasti i perdorimit lovastatines, qe ndalon sintezen intraqelizore te kolesterolit, duke frenuar enzimen HMG-CoA-reduktaza, qe nga ana tjeter nxit sintezen e receptoreve te LDL. Kjo perpjekje terapeutike, ka dhene rezultate inkurajuese ne uljen e nivelit plazmatik te kolesterolit.

#### 7. 4. 3. Sëmundjet e shkaktuara nga difektet enzimatike.

Perfshihen semundje, qe jane pasoje e mungeses te nje enzime ose nga difekti i nje enzime.

##### **Albinizmi.**

Eshte semundje genike e lehte, qe perfaqeson paaftesine hereditare per te bere sintezen e pigmentit melanina. Jane disa variante genike te albinizmit, shumica te karakterizuara me transmetim autosomal recesiv, por nga analiza e disa pedigreeve rezulton dhe forma me transmetim autosomal dominat dhe ajo e lidhur me kromozomin X. Njihen dy variante klinike:

- a. albinizem i syve: forme hereditare, me transmetim autosomal recesiv, i lidhur me kromozomin X
- b. albinizem oculo-kutan, i shprehur me humbje te pigmentimit te lekures, te flokeve e te syve. Jane identifikuar rreth 12 variante gentike albinizmi okulo-kutane me transmetim autosomik recesiv, madje disa jane te shoqeruara me difekte dhe ne organe te tjera.

Ne aspektin biokimik, albinizmi ndahet ne dy forma: "tirozinaza negative" dhe forma "tirozinaza pozitive", e cila nuk ka difekte. Enzima tirozinaza e konverton tirozinen ne dihidroksifenilalanina (DOPA), nje produkt ndermjetes, qe merr pjese ne formimin e pigmentit melanina. Ne te dy format me difekte enzimatike, individet kane dermosensibilitet te larte ndaj drites se diellit, qe eshte me i shprehur ne tipin me tirozinaza negative. Gjate ekspozimit ndaj rrezeve te diellit, lekura e albineve priret te zhvilloje striatura, keratoza aktinike dhe carcinoma me qeliza bazale, carcinoma me qeliza skuamoze e ne veçanti melanoma.

##### **Fenilketonuria.**

Eshte shprehje e gabimit kongenital te metabolizmit te fenilalanines. Ekzistojne disa variante fenilketonurie. Forma me komune eshte fenilketonuria klasike (PKU), nje semundje me transmetim autosomik recesive, e shpeshte ne popullaten skandinave, por e rralle ne popullaten me ngjyre dhe nder hebrejt.

Homozigotet, kane mungese serioze te enzimes fenilalaninhidrolaza, çka shkakteton hiperfenilalaninemine dhe fenilketonurine. Femijet e prekur nga kjo semundje jane normale ne lindje, por brenda disa jave shprehin nivele te larta te fenilalanines plazmatike, e cila ne nje fare menyre ndikon ne zhvillimin e trurit te femijes. Vonesat ne zhvillimin mendor shfaqet zakonisht pas muajit te gjashte te jetes, madje 30 % e ketyre femijeve nuk flet, ndersa 70 % nuk mund te ecin.

Hiperfenilalaninemia dhe vonesa e zhvillimit mendor, mund te shmangen qe ne muajt e para te jetes. Shume te semure me PKU klinikisht normale dhe te trajtuar me djeta pa fenilalanine, ne moshen adulte arrijne te ekuilibrojne nivelet e fenilalaninemise, madje dhe e nderpresin djeten.



Femijet e lindur nga keta nena dhe pse jane heterozigote, kane prapambetje mendore te rende dhe anomali kongenitale te shumta. Kjo sindrome, e quajtur PKU materna, shkaktohet nga veprimi taratogen i fenilalanines, e cila eshte e afte te kaloje barrieren placentare e te demtoje fetusin. Gabimi biokimik i PKU eshte paaftesia per ta shnderruar fenilalaninen ne tirozine, qe ndodh si pasoje e mungesa e enzimes fenilalaninhidrolazes, kesisoj hyjne ne funksion rruget e vogla, duke prodhuar produkte intermediare, qe sekretohen ne sasi te madhe me urinen, nje pjese dhe me djersen, qe merr ere te keqe, pikerisht nga prania e acidit fenilacetik. Mungesa e tirozines, çngjyros floket dhe lekuren.

Ne studimet me biologji molekulare, jane identifikuar disa allele mutante te genit qe kodifikon per fenilalaninhidrolazen dhe jane pikerisht keto mutacione, qe shkaktojne formen klasike te PKU.

Ne rastet me defiçit parcial te fenilalaninhidrolazes, ndodh rritje modeste e niveleve te fenilalanines dhe nuk manifeston demtime neurologjike. Kjo forme e veçante dhe pse rezulton pozitive me testin e Guthrie, ka ecuri me te favoreshme, per çka quhet hiperfenilalaninemia beninje.

#### **Semundjet nga depozitimet lizozomiale.**

Lizozomet jane elementet baze ne sistemin e tretjes intraqelizore. Keto struktura permbajne shume enzima hidrolitike, qe zoterojne dy cilesi:

1. veprojne ne mjedisin acid te lizozomit;
2. perbejne nje klase te veçante proteinash sekretore, qe ne ndryshim nga te tjerat, jane te destinuara te sekretohen ne aorganelat qelizore, ku aparati i Golxhit luan rol kryesor, por nuk sekretohen ne lengjet ekstraqelizore. Keto enzima jane te implikuar ne transformimin e substrateve komplekse intraqelizore (sfingolipideve, mukopolisaharideve etj), ne prodhime finale te treteshme. Keto molekula mund te rrjedhin nga katabolizmi i organelave intraqelizore, qe hyjne ne brendesi te lizosomeve me autofagocitozen, ose qeliza i merr nga jasht me fagocitoze.

Semundjet metabolike nga defiçiti i enzimeve lizozomiale, te shprehura me grumbullim ne lizozomet sekondare te lendeve, qe normalisht duhet te metabolizohen, karakterizohen me transmetim autosomik recesiv.

Enzimat lizozomiale sintetizohen ne retikulin endoplazmik e transportohen ne aparatin e Golxhit, ku pesojne nje seri modifikimesh e perfeksionimesh, nder te cilat me e rendesishme eshte lidhja e manoze-6-fosfatit me vargun anesor te oligosaharidit te enzimes. Reziduat e manozes se fosforilizuar, mund te konsiderohen nje "pasaporte" iden-tifikimi, qe njihet nga receptoret specifike te siperfaqes se brendeshme te membranës te aparatit te Golxhit. Enzimat lizozomiale lidhen me keto receptore dhe keshtu izoloohen nga proteinat e tjera te pranishme ne cisternat e Golxhit. Me pas, enzimat e amballazhuara ne trajte fshikzash te vogla nga aparati i Golxhit, transportohen e shkojne te shkrihen ne lizozomet e ne kesisoj udhetojne te mbrojtura, deri ne postin e veprimit specifik intraqelizor.

Hidrolizat acide lizozomiale katalizojne degradimin e molekulave te shumta komplekse, qe mund te rrjedhin nga turnoveri metabolik i organelave intraqelizore (autofagia), si dhe te atyre te marra me fagocitoze nga mjedisi ekstraqelizor (heterofagia).

Gabimet genike ne hallakt e ketij mekanizmi dhe katabolizmi i ketyre substrateve mbetet i pa kompletuar; çka çon ne grumbullim te metaboliteve te patreteshme e pjeserisht te degraduara ne brendesi te lizosomeve, me pasoje zhvillimin e *semundjeve me grumbullime lizozomiale*. Prania e makromolekulave te patretura teresisht, bejne, qe lizozomi te zmadhohet, aq sa i lendon funksionet normale te qelizes. Studimet ne fushen e patologjive molekulare kane individualizuar nje grup semundjesh, qe kane ne themel keta difekte.



### ***Semundja e Tay-Sachs (GM2 Gangliozidaza).***

Eshte prototipi dhe forma me e rendesishme e gangliozidazave, e karakterizuar me transmetim autosomik recesiv. Gangliozidazat perfshijne tre semundje me grumbullim lizosomal, te cilat provokohen nga paafesia e qelizave per te katabolizuar gangliozidin GM2. Difekti enzimatik specifik i semundjes te Tay Sachs ndryshon per sejcilen semundje. Forma me komune zhvillohet nga mungesa selektive e subunitetit  $\alpha$  ne kromozomin 15, e cila shkakton defiqit te madh te enzimes heksozaminidaza A, qe eshte e nevojshme per degradimin e GM2. Kjo forme eshte e shpeshte ne hebrejt ashkenaz, ku bartesit kane rastisje 1 rast nder 30 banore. Mungesa e enzimes specifike ben qe gangliozidi GM2 te grumbullohet ne shume organe, por kryesisht ne tru, qe goditet me rende, sepse eshte dhe kryesori ne metabolizmin e gangliozideve. Depozita e GM2 ndodhet ne te gjitha strukturat e sistemit nervor, ne neuronet, neaksonet e nervave, ne qelizat gliale.

Histologjikisht, neuronet jane te fryra, nga prania e vakuolave te shumta citoplazmike, qe jane lizosome te mbingarkuara me gangliozide (rezultojne pozitive ne ngjyrimin me Vaj te Kuq dhe me Sudan). Me mikroskopine elektronike, ne neuronet shihen tipa te ndryshem inkluzionesh, nder te cilat me tipiket jane ne forme membranash te perdredhura si spirale, ne brendesi te lizosomeve.

Progresimi i semundjes qon ne shkaterrim te vazhdueshem te neuroneve, qka shoqerohet me proliferim te mikrogliose dhe grumbullim te lipideve komplekse ne fagocitet e indit trunor. Demtime te ngjashme pesojne edhe qelizat ganglionare te retines, sidomos ato ne kufijt e makules, qe mbushen me gangliozide GM2, per rrjedhoje makula paraqitet si nje njolle ngjyre “te kuqe qershije”. Femijet e prekur nga kjo semundje, ne lindje duken normale, por ne moshen 6 mujshe fillojne te shprehin shenja te dukeshme te renies motore, dobesi muskulare, verbim dhe zhvillimin e demences progresive. Keeta femije vdesin ne moshen 2–3 vjeq.

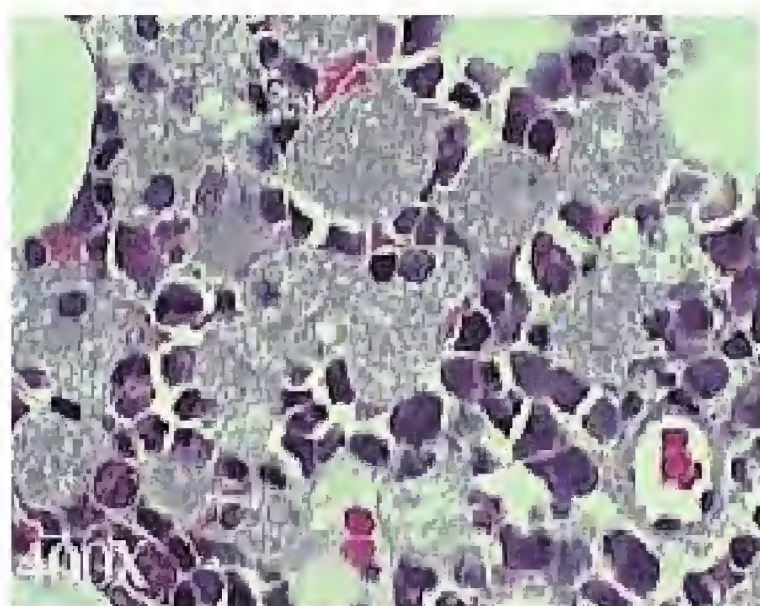


Fig. 7. 14. Qelizat e ngarkuara me sfingomieline ne semundjen e Niemann Pick.

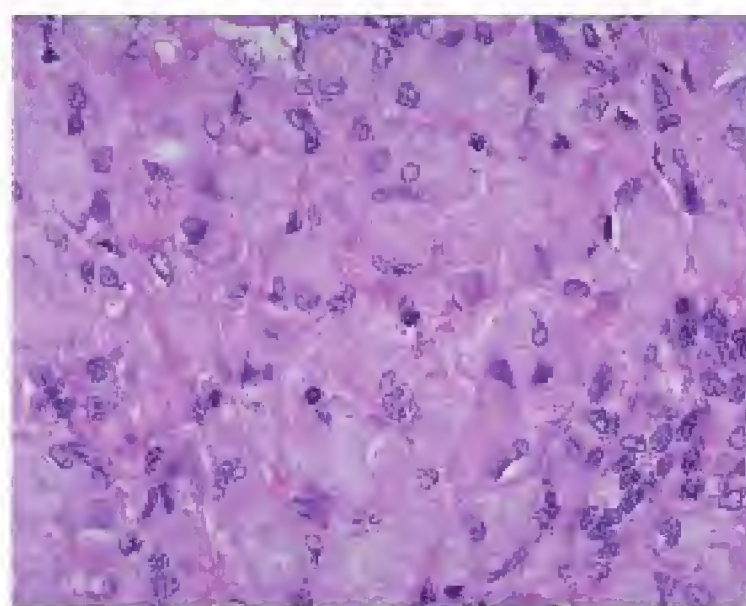


Fig. 7. 15. Grumbull masiv qelizash Gaucher ne shpenetke.

### ***Semundja e Niemann-Pick.***

Me kete emertim, perkufizohet nje grup semundjesh me heterogjenitet klinik, biokimik e genik, por qe i bashkon grumbullimin i sfingomielines dhe i kolesterolit ne makrofaget. Semundja shkaktohet nga mungesa e enzimes sfingomielinaza dhe karakterizohet me transmetim autosomik recesiv. Ne aspektin biokimik dallohen dy grupe kryesore: a. format me defiqit te enzimes sfingomielinazes, qe degradon sfingomielinen (tipi A e B); b. forma me aktivitet normal te enzimes (tipi C dhe D). Me tipike eshte forma A (me mungese enzime) e emertuar forma infantile, qe perfaqeson 75 – 80 % te rasteve. Mungesa e sfingomielinazes ndalon degradimin e sfingomielines ne ceramide dhe ne fosforilkolin, per rrjedho-



je sfingomielina e tepert grumbullohet në makro-faget dhe në neuronet. Forma infantile është me e rende dhe manifestohet me interesim difuz neurologjik, me grumbullim të sfingomielines në organet e bren-deshme, që çojnë në vdekje brenda tre viteve të para të jetës së sëmurës.

Sfingomielina është perberes i kudogjindshëm në membranat e qelizave dhe të organelave, kështu që mungesa e enzimes sfingomielinaza, e prish turnoverin normal të këtij lipidi, duke shkaktuar grumbullim të sfingomielines në lizozomet, sidomos të qelizave makrofagale. Krahas sfingomielines grumbullohet dhe kolesterol, për pasojë, qelizat rrisin volumin (arrijnë përmasa 90 µm), citoplazma mbushet me vakuola relativisht uniforme, që krijojnë pamje shkume (Fig. 7. 14).

Mikroskopia elektronike ka konfirmuar se, vakuolat janë lizozome dytesore të fryra, me përmbajtje trupash citoplazmike membranore të ngjashëm me figurat mielike, të vendosura në pllaka koncentrike, që krijojnë pamje që është quajtur "trupat e zebres". Makrofaget e ngarkuar me lipide gjenden në shpenetke (krijojnë splenomegali enorme, që arrijnë peshe 10 herë mbi normën), në mëlçi (hepatomegali), në limfonoduj, në palcën e kockave (Fig. 7. 14), në tonsilla, në traktin intestinal dhe në mushkeri.

Dentimet me të renda janë në tru dhe në sy.

Në tru, korja është me e holle se norma, ndërsa lenda e bardhë forcohet dhe përmban nekroza. Dentimet në sy, deri në 50 % të rasteve paraqiten me makulën retinike ngjyre të "kuqe qershiqe", e cila krijohet nga grumbullimi i sfingomielines në qelizat ganglionare të retinës. Kur shfaqen shenjat e para klinike, atëherë ndërpritet rritja e shtatit, shfaqen të vjella, ethe, limfadenopati e gjeneralizuar, rënie e funksioneve psikomotorë dhe brenda vitit të dytë të jetës fëmija i sëmurë do të vdesë.

#### ***Sëmundja Gaucher.***

Është sëmundje e lidhur me një defekt të genit GBA të kromozomit 1, ku ndodhen dhe gene për sëmundje të tjera (Fig. 7. 16). Ekzistojnë tre variante me transmetim autosomik recesiv, që lidhen me mungesën e enzimes glukocerebrozidaza. Në normë, enzima e shkeput mbetjen glukozidike nga ceramidi, por kur geni ka pesuar mutacion, prishet kodifikimi i enzimes glukocerebrozidaza, për pasojë ndërpritet proceset metabolik, çka çojnë në grumbullimin e glukocerebrozideve kryesisht në fagocitet, në hepatocitet dhe në neuronet e sistemit nervor qendror.

Normalisht, glukocerebrozidet rrjedhin nga katabolizimi i glikolipideve, kryesisht të membranës qelizore të leukociteve dhe të eritrociteve të vjetër, që shkate-rohen. Ky është burimi kryesor i glukocerebrozideve të grumbulluara në qelizat e sistemit të fagociteve mononukleare, ndërsa ato që grumbullohen në neurone rrjedhin nga zberthimi i gangliozideve në sistemin nervor para lindjes të fëmijës.

Variantet klinike të sëmundjes janë:

- *Forma klasike (tipi I)*, ose tipi adult i sëmundjes, ku depozitimet e glukocerebrozideve kufizohen në sistemin e fagociteve mononukleare, por nuk prekin trurin, për çka është emërtuar forma jo-trunore.

Rreth 80 % e rasteve me sëmundjen Gaucher, janë të formës klasike dhe prekin hebrejt Ashkenazë dhe Saffardë. Këta të sëmurë kanë nivele shumë të ulta të glukocerebrozidazës.

- *Forma akute cerebrale infantile (tipi II)*, zhvillohet nga mungesa e plotë e enzimes. Klinikisht shprehet me hepatosplenomegali dhe me dentime të sistemit nervor qendror, që çojnë në vdekje të hershme të fëmijëve të prekur.

- *Forma ndermjete (tipi i III)*, prek moshët e reja, ku shprehet me dentime sistematike të tipit I, por duke filluar nga dekada e dytë dhe e tretë e jetës, preket dhe sistemi nervor qendror.



Keto cilesi kliniko biologjike te semundjes shihen ne pjestare te njetes familje dhe jane rrjedhoje e mutacioneve allelike ne gene strukturale per enzimat respektive. Eshte individualizuar geni normal per glukocerebrozidazen.

Morfologjikisht, qelizat fagocitare te mbushura me glukocerebrozide (qeliza Gaucher), gjenden ne shpenetke, ne melçi, ne medulen spinale, ne limfonoduj, ne tonsilla, ne timus e ne pllakat e Payer-it te zorreve, madje shihen dhe ne septet interalveolare e ne alveolat pulmonare. Glukocerebrozidet grumbullohen ne citoplazmen qelizore ne struktura te dendura fibrilare, qe imitojne letren e zhubra-vitur. Ne mikroskop elektronik, rezulton se elementet fibrilare jane lizozome te zgjatura dhe te shtrira, qe permbajne depo lipidesh, te vendosura ne forma membranash te dendura.

Ne formen adulte, te semuret kane splenomegali dhe pulpa permban vatra te grumbujsh qelizash Gaucher (Fig. 7. 15). Limfoadenopatia eshte difuze, por e moderuar, ne palcen e kockave, qelizat Gaucher krijojne vatra erozioni kockore, qe deformojne skeletin dhe krijojne fraktura. Ne te semuret me prekje te trurit, qelizat e Gaucher mbushin hapsirat perivaskulare te Virchow-Robin, ndersa neuronet rrudhen e gradualisht çduken ne menyre progresive.

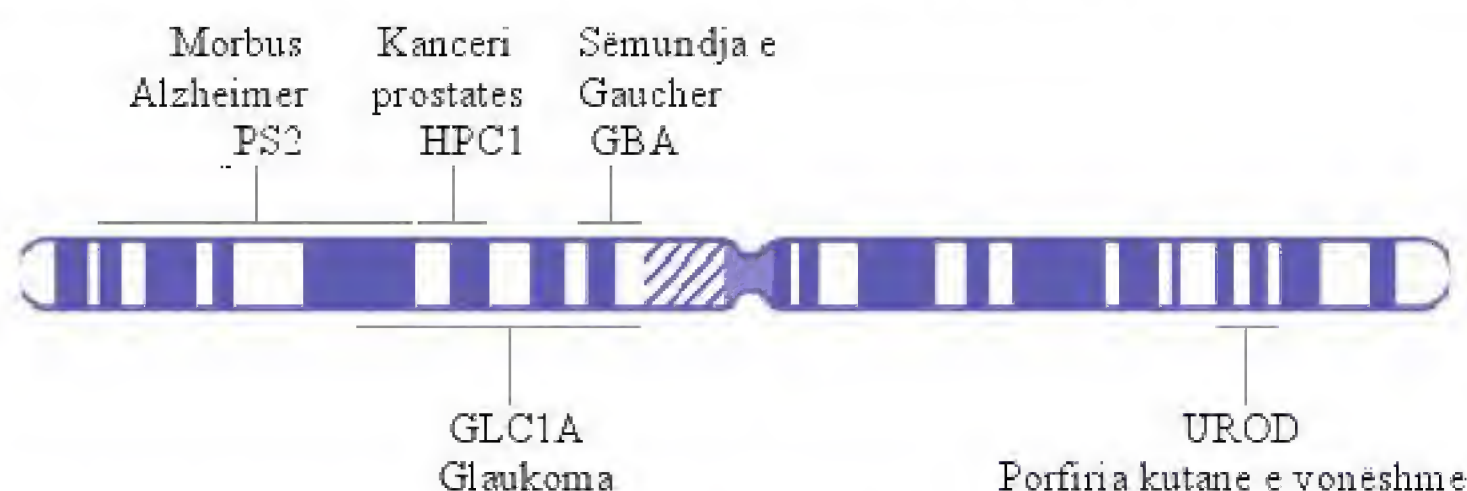


Fig. 7. 16. Skema e kromozomit 1 dhe pozicioni i genit i semundjes se Gaucher.

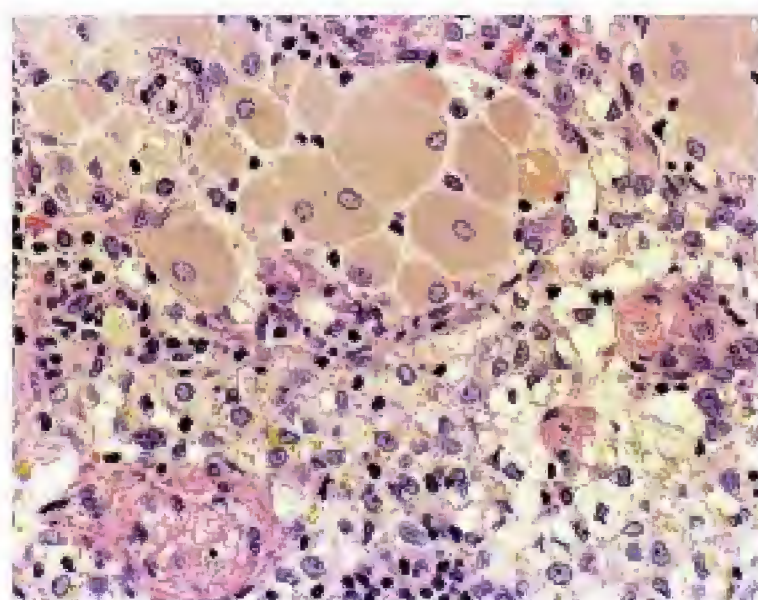


Fig. 7. 17. Qelizat e mbingarkuara me ceramid triheksosid ne S. Fabry

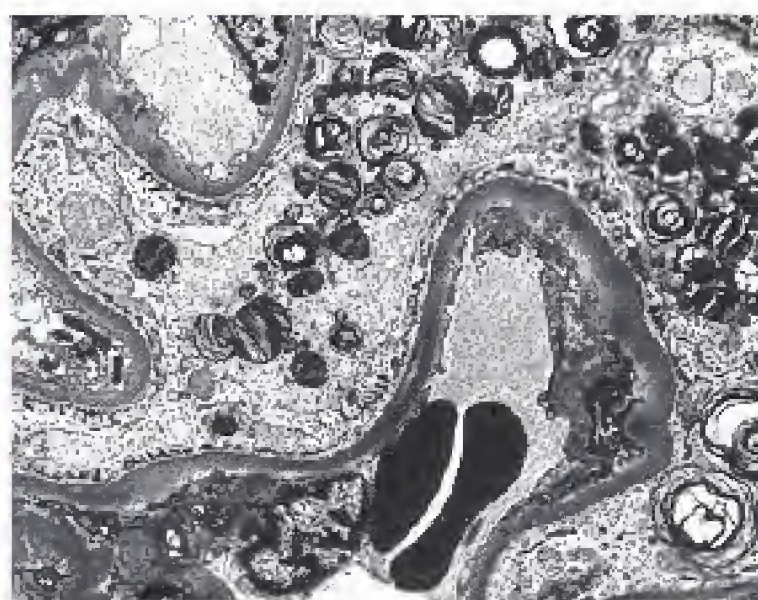


Fig. 7. 18. Mikroskopia elektronike: depozitat ne trajte figurash mielinike ne S. Fabry.

Ecuria klinike e semundjes Gaucher varet nga tipi. Te semuret me tipin e I, i shprehin shenjat klinike ne moshe adulte e kane splenomegali, pancitopeni dhe trombocitopeni. Ne adultet semundja eshte progresive, por nuk paraqet rreziqe te shpejta per jeten. Ne tipin e II e te III mbizoteron dizfunksioni i sistemit nervor, i shprehur me konvulsione e deficiet mendor progresiv.

Diagnoza ne homozigotet dhe ne bartes heterozigote, bazohet ne matjen e aktivitetit te glukocerebrosidazes ne leukocitet e gjakut periferik, ose ne ekstratet e fibroblasteve te lekures.



***Sëmundja e Fabry.***

Njihet dhe me emertimin *angiocheratoma corporis diffusum universalis*, ku angiokeratoma perfaqeson një hemangioma kavernoze të dermes, e bashkeshoqëruar me trashje hiperkeratozike të epidermes, që e mbulon tumorin. Në thelb të kësaj sëmundje është gabimi genik i metabolizmit të ceramidetrihtriheksosidit, që shprehet me grumbullimin e tij në qelizat endoteliale, pericitare, në qelizat muskulare të lëmuara të parët të vazave të gjakut, në qelizat e ganglioneve nervore, në qelizat perineuronale të sistemit nervor autonom, në sistemin e fagocitëve mononukleare, në qelizat e miokardit e të indit bashkelidhës, në qelizat e epitelit të kornesë, në qelizat glomerulare e të tubujve renal (Fig. 7. 17).

Enzima munguese në këtë sëmundje është triezozilceramid-alfa-galaktozidaza, që çon në grumbullim të produktit në citoplazën qelizore, ku krijon një pamje shkume, ndërsa në mikroskopine elektronike, këto struktura kanë shembelltyrë lamelare, me vendosje spirale, të ngjashme me mielinin (Fig 7. 18).

Në adoloshencë dhe në moshën e re të adultë, manifestimet klinike shprehen me dentime në lëkurë, ku angiokeratoma paraqitet në trajtë nyje me ngjyrë të kuqeblu, lehtësisht prominente, me diametër nën 1 cm. Të sëmurët kanë dhe shenjat e prekjes së sistemit nervor qendror. Shumica e të sëmurëve vdesin në moshën e mesme për shkak të insuficiencës renale progresive.

***Mukopolisaharidozat.***

Janë një grup sëmundjesh heterogjene të lidhura ndërmjet tyre, të shkaktuara nga mungesa genike e enzimave specifike lizozomiale, që shkaktojnë defekte në degradimin e mukopolisaharideve (MPS), glikozaminoglikaneve dhe për pasojë grumbullimin e tyre në indë.

Mukopolisaharidet sintetizohen nga fibroblastet dhe marrin pjesë në formimin e lëndës fundamentale të indit bashkelidhës. Kimikisht, mukopolisaharidet janë karbohidrate komplekse me vargje të gjata, të lidhura me proteina për të formuar proteoglikanet. Shumë mukopolisaharide sekretohen në lëndën bazale, ndërsa një pjesë degradohet në brendësi të lizosomeve të qelizave që i mbledhin. Në këtë proces katabolik marrin pjesë disa enzima dhe mungesa ose deficieti i një enzime specifike, çon në grumbullimin e mukopolisaharideve në brendësi të lizomit.

Normalisht, këto enzima heqin sheqerin terminal nga vargu i polisaharideve të një polipeptidi dhe polisaharidi i mbetur nuk është më i metabolizueshëm e kështu grumbullohet në brendësi të lizosomeve qelizore.

Mukopolisaharidet e depozituara intraqelizore janë dermatonsulfati, heparonsulfati, keratinsulfati dhe kondroitinsulfati. Janë përshkruar 7 variante MPS dhe çdo njëra prej tyre, rrjedh nga deficieti i një enzime specifike. Shumica e çrregullimeve të MPS, transmetohen me hereditet autosomik recesiv, ndërsa sindroma Hunter është sëmundje recesive, e lidhur me kromozomin X. Brenda sëmundjes Hurler ekzistojnë nëngrupe, që rrjedhin nga allele të ndryshme mutante në të njëjtin lokus genik. Nga këto karakteristika rezulton se graviteti i deficitit enzimatik dhe shprehja klinike janë shumëformeshë, madje ndryshojnë dhe brenda të njëjtit nën grup sëmundjesh.

Përgjithësisht, MPS janë sëmundje progresive me dentime evidente në organet ku depozitohen. Shumica e sëmundjeve shprehet klinikisht me rrudhosje të fytyrës, turbullim të kornesë, rigiditet artikular dhe prapambetje progresive mendore. MPS zakonisht grumbullohen në fagocitet mononukleare, në qelizat endoteliale, në qelizat e muskulare të lëmuara të zorrës dhe në fibroblastet. Organet me të prekura janë melçia, shpenetka, palca kockore, limfonodet, artikulacionet, vazat e gjakut dhe zemra.



Mikroskopikisht, qelizat e dentuara janë të fryra, të tendosura, me citoplazëm të qartë, me prani vakuolash të shunta, që krijojnë pamjen e emertuar “qeliza si ballona”. Në mikroskopine elektronike, vakuolat rezultojnë se janë lizozome të mbushura me material imtesisht granular, PAS+, i identifikuar biokimikisht me perberje mukopolisaharidike. Ky tip dentimi lizosomal shihet dhe në qelizat nervore në rastet kur preket sistemi nervor qendror (krijojnë prapambetje mendore). Krahas vakuolave, qelizat nervore përmbajnë dhe “trupat e zebres”, që janë struktura lamellare të ngjashme me ato të sëmundjes Niemann Pick. Edhe dentimet në organe të tjera si hepatosplenomegalia, deformimet e skeletit, dentimi i valvulave, depozitimet subendoteliale në arteriet, në veçanti në koronaret e dentimet e trurit janë të pranishme në të gjitha tipat e MPS. Në rastet që zgjasin më vite, dentimet e koronareve shkaktojnë infarkt miokardi.

*Sindroma e Hurler*, është pasojë e mungesës së  $\alpha$ -L-hiduronidazës. Fëmijet e prekur nga kjo sindromë kanë jetëgjatësi të pritshme deri në 10 vjet dhe shprehin deformime kockore, që krijojnë pamje gargolizmi. Makrofaget, qelizat endoteliale, fibroblastet dhe qelizat muskulare të lemuara të pareteve të vazave, kanë grumbullime në citoplazëm të dermatansulfatit dhe heparansulfatit. Dentimet e endotelit të arterieve koronare dhe të endokardit (valvulat), janë të rënda e shprehen me vdekshmëri të lartë.

Grumbullimi intraqelizor i dermatansulfatit dhe heparansulfatit i zmadhon qelizat, të cilat tendosen, citoplazma merr pamje të vakuolizuara e PAS pozitive, që në mikroskop elektronik tregojnë se janë lizozome të mbushura me një material imtesisht granular. Inkluzionet lizomiale shihen dhe në neuronet, çka shpjegon vonesën e zhvillimit mendor të fëmijëve.

*Sindroma e Hunter*, është një variant i MPS, e karakterizuar me transmetim të lidhur me kromozomin X. Përgjegjës i kësaj sindrome bëhet defekti i enzimes L-hiduronatsulfataza, që çon në grumbullimin e të njëjtes substrate si në sëmundjen e Hurler, pra të dermatansulfatit dhe të heparansulfatit.

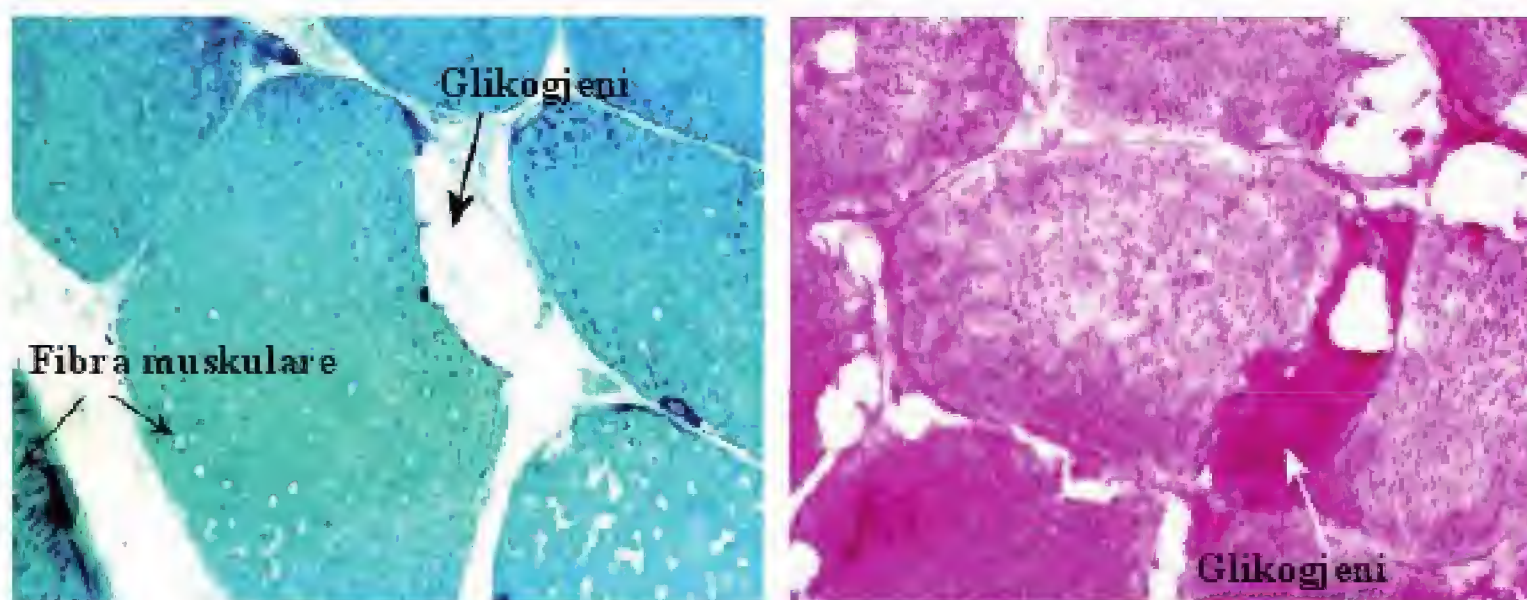


Fig. 7. 19. Depo glikogeni në muskulin e skeletit. Fig. 7. 20. Depo glikogeni e ngjyrosur me PAS

### **Glikogenozat.**

Me këtë term grumbullohen disa sindrome, të lidhura me defektet gjenike në sintezën ose në katabolizimin e glikogenit. Në varësi të shpërndarjes në organe dhe në inde të enzimave normale, ndodh dhe grumbullimi i glikogenit, kështu që në disa sëmundje kufizohet vetëm në disa inde, në të tjerët janë me difuze, por jo në të gjitha inde, ndërsa në një grup tjetër kanë karakter sistematik.

Glikogeni është produkti rezerve i glukozës. Sintetëza e tij nis me konvertimin e glukozës në glukozë-6-fosfat (nga enzima glukokinaza) dhe kjo me pas, me ndërmjetësimin e fosfoglukomutazës, transformohet në glukozë-1 fosfat dhe për-



fundon ne uridindifosfoglukoze. Ne vazhdim te ketij procesi formohet nje polimer i degezuar me permbajtje deri ne 10 000 molekula glukoze, te bashkuara me ura  $\alpha$ -glukozidike. Ky eshte glikogjeni. Vargu i gjate i glikogenit dhe degezimet e tij zgjaten ne vazhdimesi me ngjitjen e molekulave te glukozes, proces qe ndermjetesohet nga glikogenosintetaza. Gjate zberthimit, fosforilazat e melçise dhe te muskulit, shkepusin glukoze-1-fosfatin nga glikogjeni, deri sa te mbeten 4 mbetje te glukozes ne çdo njerin varg dhe kesisoj nga kjo rrjedh nje oligosaharid i degezuar, qe eshte dekstrina. Krahas kesaj rruge kryesore, glikogeni zberthehet edhe ne lizosome, nga maltaza acide. Kur kjo enzime mungon ne lizosome, glikogeni nuk zberthehet. Ne varesi te seiciles enzime specifike qe mungon, jane njohur 12 tipe glikogenozash.

Trajtimi i te gjitha ketyre semundjeve eshte i tepert ne nje tekst studentesh, madje eshte mbingarkese, megjithate eshte me interes te ndalemi ne klasifikimin e tyre te bazuar ne mekanizmat fiziopatologjike ne organet ku metabolizohet glikogjeni:

*Format hepatike.* Melçia eshte organi qendror i metabolizmit te glikogenit, pasi permban enzimatat, qe sintetizojne glikogenin, e grumbullojne dhe se fundi e fraksionojne ne glukoze te lire, qe kalon ne gjak. Defiçiti hereditar i enzimave hepatike, qe nderhyjne ne metabolizmin e glikogenit, çojne ne grumbullimin e glikogjenit ne inde dhe ne uljen e nivelit hematik te glukozes (hypoglicemia).

Gjate defiçitit te enzimës glucosio-6-fosfataza (semundja Von Gierke, glikogenoza e tipit I), ndodh grumbullimi i glikogenit dhe i lipideve ne sasira te vogla ne qelizat e melçise dhe ne qelizat e epitelit te tubujve proksimale te veshkes. Klinikisht, subjektet e prekur kane vonese zhvillimi trupor, hepatomegali, nefroze glikogenike dhe hypoglicemi, qe provokon konvulsione. Demtimet hepatorenale ne 50 % te rasteve shkaktojne insuficiencë te rende te veshkave.

*Format miopatiqe.* Muskulatura e perdor glikogenin si material energjitik dhe kur mungojne enzimatat e glikolizes, glikogeni grumbullohet ne qelizat muskulare (Fig. 7. 19 e Fig. 7. 20). Shembull tipik jane rastet e mungeses te enzimës fosforilaza muskulare (semundja Mc. Ardle: glikogenoza e tipit V), mungesa e fosfofruktokinazës muskulare (glikogenoza e tipit VII) etj. Ne format miopatiqe, te semuret pesojne krampe muskulare pas sforcimeve fizike, madje nga bllokimi i glikolizes, nuk kane rritje te nivelit te laktateve ne gjak.

*Format e tjera.* Jane disa glikogenoza me defiçit enzimash specifike si:

a. Semundja Pompe ose glikogenoza e tipit II. Shkaktohet nga mungesa e  $\alpha$ -glukozidazes (maltaza acide), e cila eshte enzime lizozomiale dhe defiçiti i saj ben, qe glikogjeni te grumbullohet ne lizozomet e qelizave te gjitha organeve, por me shume ne zemer, ku shprehet me zhvillimin e kardio-megalise.

b. Glikogenoza tipi IV. Shkaktohet nga mungesa e enzimave degezuese. Ky defiçit enzimatik, shprehet me grumbullim ne forme anormale te glikogenit ne te gjitha organet, duke krijuar demtime te renda ne tru, ne zemer, ne muskujt e skeletit, ne melçi etj., qe çojne ne vdekje te hershme te semurit.

#### 7. 4. 4. Semundjet, nga mutacionet e proteinave, qe rregullojne rritjen qelizore.

Rritja dhe diferencimi i qelizave normale rregullohen nga dy klasa genesh te emertuar protoonkogene dhe gene onkosupresore. Mutacioni i ketyre geneve, ne qelizat somatike, luan rol ne patogenezen e tumoreve. Ne rreth 5 % te tumoreve, ndodhin mutacione te geneve onkosupresore ne te gjitha qelizat e trupit, perfshi dhe qelizat germinale, te cilat i i transmetojne kete difekt dhe pasardhesve, duke nxitur zhvillimin e tumoreve hereditare nder te cilet rendisim:



### **Neurofibromatoza (Semundja e Von Recklinghausen).**

Eshte relativisht e shpeshte, 1 rast ne 3000 banore. Edhe pse 50 % e te semureve ka histori familiare, qe perkon me transmetimin autosomik dominant te semundjes, gjysma tjeter, duket se perfaqeson raste me mutacion te ri, qe intereson te njejtin gen. Ne formen familiare shprehja e demtimeve eshte e ndryshueshme, por penetranca eshte ne 100 % te rasteve. Njihen disa tipa neurofibromatoze, çka orjenton per heterogjenitetin genik te kesaj semundje. Forma me komune eshte neurofibromatoza klasike, ose semundja e Von Recklinghausen, qe manifestohet me tre karakteristika madhore:

- a. neurofibroma te shumta te shperndara ne siperfaqe e ne thellesi te trupit;
- b. pigmentime te shumta ne lekure;
- c. hamartoma pigmentoze e irisit.

*Neurofibromat multiple*, zhvillohen ne brendesi, ose ne siperfaqe te tufave nervore, perfshi pellembet e duarve dhe tabanet e kembëve, nervat e kokës (ne veçanti nervi akustik). Ne siperfaqen e trupit, nyjet jane te shumta e me permasa te ndryshme, nga te vogla me diameter nen 1 cm nen lekure deri ne masa te medha, me shume lobule e pedunkulare, me mbi 15 cm diameter. Lekura qe mbulon keto tumore eshte e hiperpigmentuar.

Histologjikisht, ne neurofibroma shihet proliferim i te gjithë elementeve te nervave periferike perfshi neuronet, qelizat Schwann, por kane proliferim dhe te fibroblasteve, qe perzihen e shperndahen ne menyre te çrregullt, ne nje strome miksoide te shkrifet. Rreth 15 % e neurofibromave me dimensione te medha, shnderrohen ne neoplazi malinje.

*Hiperpigmentacionet e lekures*, jane te pranishme ne 90 % te rasteve dhe shfaqen si njolla ngjyre kafe te zbehte, shpesh te lokalizuara mbi tringjet e nervave. Rralle here, te semuret me semundjen e Recklinghausen kane vetem njolla ne lekure, qe jane shembull i shprehjes variabile te difektit genik.

*Hamartoma e pigmentuar e irisit*, ose nodujt e Lisch, qe rastisen ne 94 % te semureve me moshe mbi 6 vjeç dhe prania e tyre eshte e rendesishme per diagnozen e neurofibromatozes.

Pacientat me neurofibromatoze kane anomali te shumta, ne veçanti te skeletit (30 - 50 % e rasteve), ku paraqiten me forma te ndryshme, si procese erozive nga vazhdimesia e neurofibromes me kocken, zhvillohen skolioza, kiste introsseose, kiste subperiostale, pseudoartroza tibiale etj.

Subjektet me neurofibromatoze kane me shpesh se popullata normale dhe tumore te tjere si meningeoma, glioma, tumori i Wilms, rabdomiosarkoma, feokromocitoma, karcinoma te tiroides te tipit medular, leucemi etj. Pergjithesisht keta te semure kane inteligjence normale, por s'ka dyshim, qe me kohe pesojne nje reduktim intelektual, sidomos ne rastet e shoqeruara me stenoze te akueduktit Silvi, qe nderlikohet me hidrocefali.

Bazat genike lidhen me genin NF-1, qe eshte i lokalizuar ne kromozomin 17 ne rajonin 17q12-17q22, qe kodifikon nje proteine, e cila sillet si rregullator negativ i onkoproteines *ras*, qe mund te kontribuoje ne tumorogenezen. Eshte interesante, qe ne te njejtin rajon te kromozomit 17, eshte dhe geni qe kodifikon per receptoret e faktorit te rritjes se nervit (NGF), çka ka nxitur idene se proliferimi i elementeve nervore ne neurofibromatoze, mund te rrjedhi nga nje anomali e pergjigjies te qelizave nervore ndaj NGF. Ekzistojne dy forma te semundjes:

**Neurofibromatoza e tipit 1 (NF-1)**, geni i te ciles ndodhet ne kromozomin 17q11.2, qe kodon per proteinen e quajtur neurofibromina, qe frenon funksionin e onkoproteines p21. Pra geni NF-1 eshte anetar i familjes se onkosupresoreve;



**Neurofibromatoza e tipit 2 (NF-2)**, është sëmundje autosomike dominante, ku i sëmurë zhvillon një game të gjere neoplazishe, ku ndër me të shpeshtet janë schwannoma e nervit akustik bilaterale dhe meningeoma multiple.

Geni respektiv NF-2 lokalizohet në kromozomin 22q12 dhe është një onko-supresor. Prodhimi proteinik i genit NF-2 është *merlina*, që ka ngjashmëri strukturale me familjen e proteinenzimave erixina, radixina, moesina (ERM), që si dihet janë proteinat e citoskiletit, që veprojnë nga një anë me aktinen e nga ana tjetër me proteinat e membranës të pranishme në sipërfaqen e qelizave.

## 7.5. SEMUNDJET ME HEREDITET MULTIFAKTORIAL

Herediteti multifaktorial, i emërtuar dhe poligenik, ndërhyne në shumë tipare fenotipike të njeriut, si në gjatësinë dhe peshën trupore, në presionin e gjakut, në ngjyrën e flokëve, të irisit të syve, të lekures, në zhvillimin e inteligjencës etj. Kushtet fiziologjike dhe rrethanat morboze me baza multifaktoriale, janë pasoje e bashkeveprimit të faktoreve mjedisore me dy ose me shumë gene mutante, pasojat e të cilëve shumohen në keto rrethana. Komponenti genik e ushtron efektin në proporcion me sasinë e geneve të ndryshuar dhe që trashëgohen, çka do të thotë se sa më i madh të jetë numëri i tyre, aq më të rënda do të jenë manifestimet e sëmundjes. Shprehja e alteracioneve genike influencohet dhe nga faktoret mjedisor. Karakteret fenotipike të drejtuara nga herediteti multifaktorial, shprehen në popullatë me variacione të vazhdueshme, duke respektuar kriteret e kurbes Gaussian të shpërndarjes, e cila tregon se, tipari shprehet në një gamë të gjërë vlerash dhe se ekziston një gradacion vlerash ndërmjetesë midis dy skajëve. Pra, mjedisi mund të modifikojë shprehjet fenotipike të karaktereve multifaktorial. Shembuj janë subjektet që vuajnë nga hipertensioni arterial, epilepsia, diabeti i sheqerit etj.

Rreziku i shprehjes të një sëmundje multifaktoriale varet nga numëri i geneve mutante që trashëgohen. Pra, rreziku është i madh në fëmijet e lindur nga prindër, të cilët kanë të shprehur një sëmundje të formës së rënde. Për të ilustruar këtë koncept po prezantojmë një shembull. Densiteti i masës kockore është nën kontrollin multifaktorial dhe ndër genet përgjegjës të implikuar janë receptoret e vitaminës D (Morrison 1994), receptoret e estrogeneve (Kobayashi 1996) dhe vargu 1 i kolagenit të tipit I (COL1A1). Kësisoj, rezulton se genotipet Ss dhe ss të COL1A1, gjenden në 54 % të sëmureve me osteoporozë. Në rastet me mutacione strukturale të njëjtit gen, shfaqet një formë e ëger osteoporozë, e quajtur osteogeneza imperfekta.

Ndikimi i mjedisit e ndryshon rrezikun e shprehjes fenotipike të sëmundjes, që përcaktohet nga disa rrethana, ndër të cilët mund të rendisim:

a - rreziku i shprehjes të një sëmundje multifaktoriale kushtezohet nga numëri i geneve me mutacion të heredituar. Kur njeri nga prindërit është me defektin e buzelepurit të njëanshem, rreziku që fëmija të rezultojë i sëmurë është 2, 5 % dhe kur defekti është i dyanshem ky rrezik rritet në 6 %;

b - indeksi i përsëritjes të një sëmundje, është i njëjte në të gjithë pjesëtarët e familjes të rendit të parë (prindër, vëllezër, motra dhe fëmijet e tyre) të subjektit të prekur. Pra, nëse një prind ka një fëmijë të prekur nga keto sëmundje, mundësia e përkjes të fëmijes së dytë është 2 – 7 %.

c- mundësia që binjakët monozigot të preken të dy është në mënyrë sinjifikative nën 100 %, ndërsa kjo mundësi është më e lartë kur binjakët nuk janë



identike. Eshte verejtur se konkordanca ndermjet binjakeve identike eshte rreth 20 – 40 %;

d - mundesia qe nje anomali fenotipike te perseritet ne barrat e me pasme, varet nga perfundimi i barres se meparshme. Kur njeri nga femijet eshte i prekur, ka mundesi deri ne 7 % te preket dhe femija i dyte, ndersa per femijen e trete kjo mundesi rritet 9 %.

e - shprehja e nje tipari multifaktorial mund te jete i vazhdueshem (gjatesia trupore), ose i nderprere, kur fenotipi eshte i njohur si p.sh ne diabetin e sheqerit.

Progresi i njohurive mbi ndikimin e genotipit ne shprehjen e shume semundjeve, po kontribuon ne njohjen e semundjeve me karakter hereditar. Ne ndryshim nga semundjet me transmetim mendelian, ne çrregullimet multifaktoriale perfshihen semundjet me te shpeshta qe prekin njeriun, nder te cilat radhisim: anencefalia (2 ne 1000 te porsalindur), buza e lepurit (1 ne 1000 te porsalindur), disa forma kardiopatie kongjenitale (6 ne 1000 te porsalindur), stenoza e pilorit te neonatit (3 ne 1000 te porsalindur), spina bifida kistike (2,5 ne 1000 te porsalindur), dhe me rralle epilepsia, podagra, diabeti i sheqerit etj.

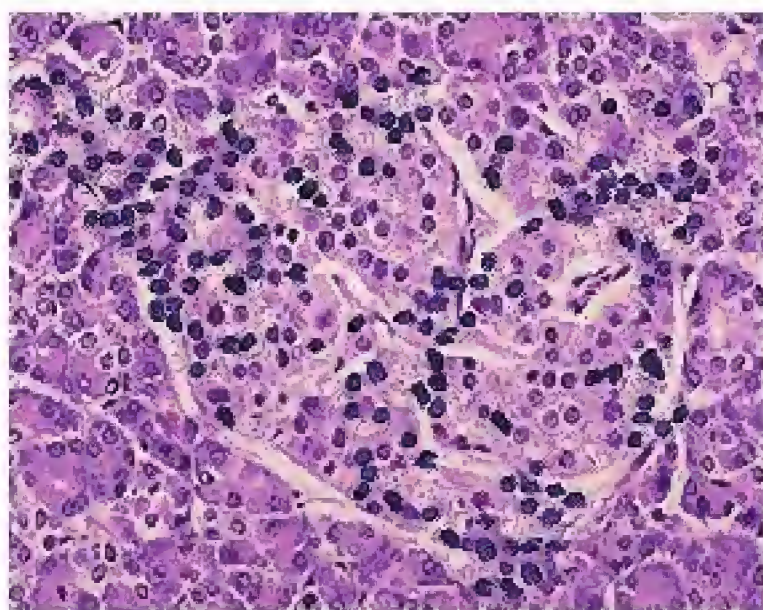


Fig. 7. 21. Infiltrim limfocitar) i ishullit te Langerhans ne diabetine tipit 1°

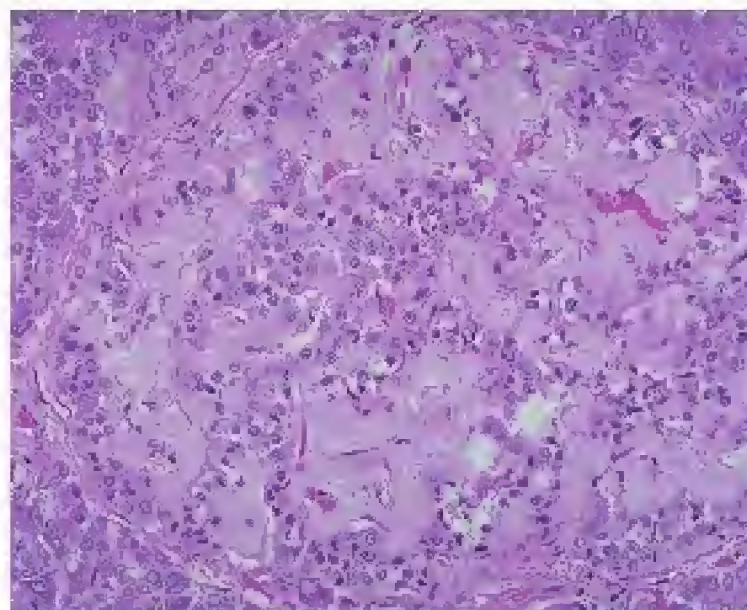


Fig. 7. 22. Depozita amiloidi ne ishullin e Langerhans ne diabetin e tipit 2°

### 7. 5. 1. Diabeti i sheqerit.

Nje nder semundjet multifaktoriale te studiuar intensivisht vitet e fundit eshte diabeti i sheqerit. Ne lidhje me origjinen rezulton se DSH eshte kryesisht i formes paresore, por dhe dytesore, ku ne keto te fundit hiperglicemia eshte nderlikim i semundjeve te tjera, qe demtojne ishujt endokrine te pankreasit, si p.sh fibroza kistike, fibroza gjate talasemive te avancuar, perdorimi i zgjatur ne mjekim i steroideve, infeksionet virale etj. Ne te rriturit, shkaqet e DSH te tipit 2° jane heterogene e kryesisht ndodh ne rastet e shkaterrimit te indit pankreatik nga inflamacionet akute (pankreatiti), nga neoplazi te ishujve endokrine dhe neoplazi parenkimatoze, qe shtypin e prishin strukturat endokrine, nga depozitimet e hemosiderines ne hemokromatoze dhe ne nje grup semundjesh endokrine.

Ne diabetin e tipit 1° jane tipike demtimet inflamatore te shprehura me insulit te ishujve te Langerhans (Fig 7. 21), ndersa ne diabetin e tipit 2° mund te shihet amiloidoze e ishujve te Langerhans (Fig. 7. 22). Pra, patogjeneza e diabetit te sheqerit dytesor, ndryshon me ate te diabetit paresor.

Pavaresisht nga diferencat ne mekanizmat patogenetik ndermjet dy formave kryesore te DSH te tipit 1 dhe te tipit 2, me kalimin e kohes demtimet ne vazat e gjakut, ne veshkat, ne syte e ne sistemin nervore etj., jane identike dhe jane shkaqet kryesore te invaliditetit e te vdekshmerise te larte ne subjekte, te prekur nga kjo semundje kronike.



Herediteti kontribuon në mënyrë sinjifikative në zhvillimin e të dy formave më të mëdha të diabetit dhe pse natyra dhe mënyrat e transmetimit të këtij lloji herediteti nuk janë qartësuar. Sot është konfirmuar se shfaqja e DSH është e tipit multifaktorial. Me aplikimin e kriterëve të reja të diagnozës rezultoi se diabeti i sheqerit prek mbi 3 % të popullatës, por shumica e autoreve sugjerojnë se ky trend përfaqëson vetëm majën e ajërbergut. Kjo rastisje ka prirje të rritet mbi 10 % në popullatën mbi dekadën e 8<sup>o</sup> të jetës, pasi me plakjen rritet intoleranca ndaj karbohidrateve. DSH 1<sup>o</sup> dhe DSH 2<sup>o</sup> kanë diferencë genike substanciale, si del nga studimet e kryera në binjakët identikë dhe me studimet e sistemit HLA në subjekte të prekura nga diabeti i sheqerit, nga rezultoi se të sëmurë me DSH të tipit 1<sup>o</sup>, kanë disa tipa antigenesh të histokompatibilitetit, ndërsa në të sëmurët me DSH tipit 2<sup>o</sup>, nuk rezultojnë raporte varesie me antigenet e sistemit HLA.

Keto të dhëna sugjerojnë, se mund të jenë dy, ose më shumë gene të lidhura me shfaqjen e DSH 1<sup>o</sup> dhe se keto gene janë në raporte të ngushta me regjonet HLA-D/DR. Dihet se, genet e shumë *Ir* (të përgjigjes imunitare) ndodhen në rajonin D/DR dhe kjo ka bërë të dyshohet se genet diabetogjene, në realitet janë gene *Ir*, që rregullojnë reaksionet imunitare të drejtuara kundër qelizave- $\beta$  të pankreasit (shprehet me insulitis – Fig 7. 21), të cilat lehtësojnë përgjigjen immune antiinsulare.

Megjithatë keto opinione, mbetet aktual mendimi se DSH favorizohet nga herediteti multifaktorial dhe se lidhet me faktorët mjedisore. Pra faktorët konstitucional dhe mjedisore predispozojnë DSH dhe mund të influencojnë për një rrezik të lindjes së sëmundjes në subjektet, që kanë predispozicion genik. Nder rrethanat favorizuese të diabetit të sheqerit mund të rendisim:

*Obeziteti.* Vlerësohet një ndër faktorët më të rëndësishëm, që ndërhyjnë në patogenezën e DSH të tipit 2<sup>o</sup>, nga rezultoi se 80 % e të sëmurëve me diabetin e tipit 2, janë në mënyrë të dukshme mbipeshë (mbi 25 % të peshës normale).

*Shtatzania:* Është një tjetër influencë më e madhe diabetogjene. Në shtatzani rritet aktiviteti metabolik i pankreasit të nënës, që nga ana tjetër nxirr një gjendje rezistente ndaj insulines.

Në grata që nuk kanë predispozicion genik, shtatzania provokon vetëm intolerancë të lehtë ndaj karbohidrateve, ndërsa në grata, që e kanë predispozicionin hereditar, ndodh përkeqësim i intolerancës ndaj glukozës, që mund të ndikojë në zhvillimin e DSH të tipit 2.

*Infeksionet virale:* Janë faktorë mjedisorë me rol në patogenezën e DSH të tipit 1, pasi shumë të dhëna orientojnë se një infeksion viral, kur prek e demton ishujt e Langerhansit çon në humbje të qelizave  $\beta$ . Janë përshkruar lidhje midis infeksioneve virale (parotiti, influenca, fruthi, infeksionet Coxsackie B, dhe me tipin M të virusit të encefalitit) dhe diabetit të sheqerit.

*Stressi:* Të gjitha format e stressit, mund të demaskojnë prirjen për të zhvilluar diabetin e sheqerit, ose për ta përkeqësuar kur sëmundja ekziston.

#### 7. 5. 2. Buza e lepurit dhe çarja e pallatunit.

Është defekt i lindur i shpeshtë (1 rast në 1000 të porsalindur). Rreth ditës së 35 të shtatzanisë, strukturat frontale duhet të bashkohen me ato maksillare për të formuar buzën e sipërme. Kur keto procese embriologjike çrregullohen lehtësisht dhe krijojnë një varg keqformimesh, si p.sh mos bashkim i harmonik i këtyre strukturave embrionale, atëherë mbetet një çarje e buzës së sipërme (buza e lepurit), e cila mund shoqërohet dhe me mos bashkimin e pallatunit (pallatoschisis). Ky keqformim mund të jetë pjesë përbërëse e një sindromi keqformimesh sistematik ose i izoluar. Pasojat klinike shkojnë nga një defekt i vogël estetik,



deri ne anomali te renda, sidomos kur shoqerohet me çarje te pallatumit, çka krijon veshitësi ne ushqyerjen dhe te folurim e fëmijëve. Ky keqformim i lindur, perfqeson nje shembull per te argumentuar parimet e pergjitheshme te trashëgimise multifaktoriale.

## 7.6. SEMUNDJET CITOGENETIKE.

Aberracionet (rravgimet) jane ne themel te semundjeve citogenetike (mutacionet kromozomike), te cilat mund te prezantohen me numer te ndryshuar kromozomesh ose me ndryshim te strukture te nje ose te disa kromozomeve, madje kariotipi i alteruar ne semundjet genike eshte rritur ne menyre te ndjeshme ne vitet e fundit. Verifikimi klinik i semundjeve kromozomike, ne fakt perben vetem majen e ajzbergut. Te dhenat epidemiologjik tregojne se 7.5 % e fëmijëve te konceptur, lindin me anomali kromozomike.

### 7.6.1. Semundjet citogenetike që interesojnë autosomet.

Anomalite madhore qe interesojne autosomet perfshijne trisomite e kromozomeve 21,18,13 dhe nje sindrome me delecion (e emertuar gerrhitja e maces), qe rrjedh nga humbja e pjeseshme e krahut te shkurter te kromozomit 5.

#### Trisomia 21: Sindroma Down.

Eshte anomali kromozomike e shpeshte dhe nder shkaqet kryesore te prapambetjes mendore. Sot referohet nje incidence preokupante e kesaj sindrome: 1 rast nder 1000 te porsalindur. Rreth 95 % e individeve me kete anomali kane trisomia 21, pra kane 47 kromozome, me kariotip 47,XX+21 dhe 47,XY+21. Shumica e te semureve te tjere jane me numer normal kromozomesh, por materiali ekstrakromozomik eshte i pranishem ne formen e translokimit. Shkaku me i shpeshte i sindromes Down eshte mungesa e ndarjes meiotike. Prinderit e ketyre te semureve kane kariotip normal.

Ne zhvillimin e sindromes Down, influencon ne menyre te dukeshme mosha e madhe e nenes, e shprehur me incidence 1 : 25 lindje te gjalla nga nena mbi 45 vjeç dhe 1 : 1550 lindje per nena nen 20 vjeç. Ne fakt, 80 % e rasteve me trisomi 21, e ka origjinen nga nena. Ndervaresia me moshen e nenes, sugjeron se ne shumicen e rasteve, kromozomi 21 i tepert ndodhet ne vezore.

Ne 20 % te rasteve kromozomi 21 mbimnumer e ka origjinen nga babai, megjithese mosha aterore nuk influencon. Ne disa raste me Down, materiali genik i tepert trashegohet nga babai, qe ka pesuar translokim te krahut te gjate te kromozomit 21, me nje kromozom tjeter akrocentrik si kromozomet 22 ose 14. Materiali i translokuar krijon nje dozim te trete genik, qe perben trisomine 21. Keto raste jane familjare e kromozomi i translokuar trashegohet nga nje prej prinderve bartes te translokimit Robertsonian. Rreth 1 % e individeve me Down, kane mozaicizem, pra perzierie te qelizave me 46 dhe me 47 kromozome, çka flet per mos shkeputje te kromozomit 21, gjate fazes fillestare te embriogenezes.

Karakteristikat klinike te rasteve me Down jane te dukshme ne lindje dhe shprehen me profil te sheshte te fytyres, rima e kapakeve te syrit e reduktuar dhe e pjerret, kane rrudha epikantike, qe krijojne pamjen e lekures se vjeter. Kjo pamje tipike eshte emertuar dhe fytyra "mongoloide" ose "idiocia mongoloide". Shenja te tjera jane makroglosia, shenjat dermatoglikike tipike, mungesa e refleksit Moro, palat horizontale ne pellemben e duarve, veshët me keqformime te lindura, hiperfleksion i gishtrinjëve etj. Rreth 80 % e rasteve kane prapambetje mendore, megjithate, disa individa me Down, me ndryshime te vogla te fenotipit, mund te kene nje intiligjence afersisht normale.



Prognoza e individeve me sindromen Down paraqitet e paqarte. Rreth 30 % vdesin ne 10 vitet e para te jetes (nga infeksionet e traktit respirator), ndersa 40 % te shoqeruar me kardiopati kongjenitale, me difekte te septit interventrikular, vdesin ne moshen e femijerise nga nderlikimet kardiovaskulare. Individet me moshe te re rrezikohen 20 here me shume, se subjektet e tjere, per te zhvilluar leucemi akute, shpesh te tipit limfoblastik.

#### **Trisomia 18: Sindroma Edwards.**

Jane pershkruar disa forma trisomie te lidhura me kromozomet 8, 9, 13, 18 dhe 22, por me te shpeshta jane trisomia 18 dhe trisomia 13.

Trisomia 18, ose sindroma Edwards, eshte e rralle, rastiset 1 rast nder 8000 lindje, dhe karakterizohet me keqformime te renda te zemres, qe çojne ne vdekje brenda vitit te pare te jetes ne rreth 90 % te femijeve me kete sindrome.

Individet kane kromozomin 18 mbi numer, si pasoje e gabimit gjate mejozes ne qelizat germinale te njerit prej prinderve, kryesisht te nenes. Ne 10 % te rasteve verifikohet mozaicizem (46,XX/47,XX,+18) dhe me rralle translokim te pabilancuar te krahut te gjate te kromozomit 13. Nenat e ketyre femijeve jane pergjithesisht mbi moshen 45 vjeç dhe njeri nga prinderit eshte bartes i nje kromozomi anormal.

#### **Trisomia 13: sindroma Patau.**

Rastiset 1 rast nder 4000 lindje dhe perfageson nje trisomi complete nga mos shkeputja ne mejoze e kromozomit 13, i cili ne 80 % te rasteve eshte i kariotipit 47,XX,+13. Disa te semure kane translokim te krahut te gjate te kromozomit 13, ne nje tjeter kromozom te grupit D (kromozomet 14 ose 15) dhe shprehin kariotipin 46,XX,-14 +t(14q,13q), ose mozaicizem ne linjat qelizore me trisomi 13, me kariotipin 46,XX/47,XX,+13. Femijet e prekur nga kjo sindrome lindin me keqformime te renda ne shume organe, qe jane te papajtueshem me jeten dhe çojne ne vdekje te menjhereshme pas lindjes.

#### **Sindroma e gerrhitjes se maces.**

Eshte e rralle, rastiset 1 rast ne 50 000 lindje. Emertimi lidhet me nje karakteristike klinike te femijve, qe ne vitin e pare te jetes kane nje qarje tipike te ngjashme me gerrhitjen e maces. Terreni genik lidhet me delecion te krahut te shkurter te kromozomit 5(5p-). Klinikisht, kane prapambetje mendore, jane mikrocefal dhe ne 25 % te rasteve shoqerohen me keqformime kongjenitale te renda te zemres, sidomos kane difekte te septit interventrikular. Keta femije rriten me mire, se ato me trisomite e tjera, madje ndonje mund te mbijetoje deri ne moshen adulte. Me rritjen e femijes, qarja si gerrhitja e maces çduket.

### **7. 6. 2. Semundjet citogenetike të lidhura me kromozomet seksuale.**

Jane semundje genike, pothuajse te gjitha me natyre recesive te lidhura me kromozomin X. Kromozomi Y nuk eshte homolog i kromozomit X, keshtu qe genet X mutante, nuk jane te bilancuar nga allelet e kromozomit Y, prandaj meshkujt perkufizohen hemizigot per genet mutante te lidhura me kromozomin X, per rrjedhoje keto semundje shprehen vetem ne meshkuj. Femra heterozigote normalisht nuk shpreh alteracione fenotipike, sepse ka te pranishem allelin tjeter normal te kromozomit X. Per shkak te inaktivizimit te njerit nga dy kromozomet X ne femrat, eshte e mundur teorikisht, qe alleli normal te inaktivizohet ne te gjitha qelizat, duke lejuar keshtu shprehjen e plote te femres ne lidhje me kromozomin X heterozigot, qe eshte vendi i mutacioneve aktive. Shpesh, alleli normal inaktivizohet vetem ne disa qeliza dhe kesisoj femra heterozigote, do t'i shprehi pjeserisht gjendjet patologjike, si ndodh ne rastin e defiçitit te glukoz-6-fosfat-dehidrogenazes. Ky defiçit enzimatik i transmetuar me kromozomin X, ne mesh-



kuj bartes te ketij difekti, manifestohet me aftesine e eritrociteve per hemolize, sidomos kur paienti trajtohet me disa medikamente. Dhe ne femra, nje perqindje e eritrociteve mund te kete origjine nga prekursorët e palces kockore, te cilat kane pesuar inaktivizim te alleleve normale. Keto eritrocite jane objekt i te njejtë rrezik dhe pesojne hemolize, kur transfuzionohen ne nje mashkull homozigot. Pra, femra nuk eshte bartese e thjeshte e karakterit genik, por peson reaksione hemolize ne se trajtohet me medikamente. Perqindja e eritrociteve difektuoz ne femrat heterozigote, varet nga inaktivizimi i rastit i nje prej kromosomeve X, keshtu qe, graviteti i reaksionit hemolitik eshte gjithmon me i vogel ne femrat heterozigote, se ne meshkujt heterozigot. Keto semundje, ne femra heterozigote te prekura, i transmetohen gjysmes se femijeve meshkuj dhe gjysmes te femijeve femra, ose transmetohen nga nje baba i prekur ne te gjithë femijet femra (bartese heterozigote), por ne asnje nga femijet meshkuj, kur nena eshte e shendoshe.

Eshte me interes te behet nje dallim ndermjet semundjeve te lidhura me seksin dhe semundjeve te influencuara nga seksi. Keto te fundit transmetohen me hereditet autosomik, por per arsyë me teper fiziologjike se genike, ato shprehen vetem ne nje seks, si ndodh me subjektet qe u bien floket, qe jane hereditar autosomik dominant dhe prekin vetem meshkujt. Nder semundjet tipike te lidhura me kromozomin X, rendesim:

**Sindroma Klinefelter (disgenezia testikulare, ose hypogonadizmi mashkullor).**

Eshte semundje genike e shpeshte, me incidence 1 rast nder 500 meshkuj te lindur gjalle dhe nje nder shkaqet komune te hypogonadizmit mashkullor. Rastiset ne individa, qe kane dy ose me shume kromosome X dhe me nje ose me shume kromosome Y. Kariotipi me i shpeshte eshte 47,XXXY (forma klasike) dhe me rralle mozaicizmi 47,XY/47,XXY.

Diagnostikohet rralle para pubertetit, pasi testikujt nuk zhvillohen para kesaj periudhe. Shenja karakteristike eshte aspekti eumukoid i trupit, me gjymtyret e gjata, testikujt te vegjel dhe atrofik, penisi i vogel e me mungese shenja seksuale sekondare mashkullore, si shperndarja e qimeve ne pubis, zeri i thelle e femeror, mungesa e qimeve ne fytyre. Keta te semure kane koeficient intelektual mesatar dhe rralle here shprehin prapambetje mendore.

Nivelet plazmatike te gonadotropinave e sidomos hormoni folikulostimulues jane ne vlera te larta, ndersa testosteroni i ulur. Raporti estrogen-testosteron percakton graden e feminizimit ne çdo rast. Kjo sindrome perfaqeson shkakun me te shpeshte te sterilitetit mashkullor. Testikujt kane atrofi totale e mikroskopikisht paraqiten me tubuj te zevendesuar me kolagen te hialinizuar, ndersa ne te tjeret, disgenezia manifestohet me nje pjese tubujsh me pamje normale dhe me te tjeret atrofike. Ne disa te semure tubujt jane embrionale dhe perbehen nga kordona qelizore qe nuk formojne lumen, nuk zhvillojne spermatogeneze mature e kane hiperplazi te qelizave Leydig (Fig. 7. 23).

Forma klasike e sindromes Klinefelter, me kariotipin 47,XXY, shpreh pozitivitet te testit per kromatinen X ne 82 % te rasteve. Ky aspekt spiegethet me rrethanen e mos shkeputjes te kromosomeve gjate mejozes te qelizave, ne njerin nga prinderit. Kromozomi X mbinumer, eshte me origjine nga nena ne 60 % te rasteve dhe me origjine nga babai ne 40 % te rasteve. Mosha e avancuar e nenes dhe radioterapia, qe mund ti'i jete aplikuar njerit nga prinderit, jane nder shkaqet me te shpeshta te genezes te ketij sindromi.

Pavaresisht nga numuri i shtuar i kromosomeve X, prania e nje kromozomi Y percakton seksin mashkull, ndersa sa me shume mbinumer kromozomet X, aq me e reduktuar inteligjenca. Individet me polisomi te kromozomit X, shprehin



anomali të tjera të tipit kriptorhidizem, hipospadia, hipoplazia e testikujve, të shoqeruara me demtime në kocka, si prognatizem, sinostoze radioulnare etj. Individat të tillë, zakonisht lindin nga nëna të moshuara. Manifestimi më i dukshëm është steriliteti në individat me mozaik me proporcion të gjere qelizash 46,XY. Steriliteti ndodh nga një defekt në spermatogenezë, që çon deri në azospermë.

#### **Sindroma e Turner, ose dizgenezia gonadike.**

Është anomali citogenetike, me rastisje 1 rast në 2500 femra të lindura gjalle. Kjo sindromë, karakterizohet me dizgenezë gonadike paresor në subjektet e fenotipit femer, që zhvillohet si rezultat i monosomisë komplete ose të pjeseshme të krahut të shkurter të kromozomit X. Në 57 % të rasteve mungon teresisht njëri nga kromozomet X duke u shprehur me kariotipin 45,X, ndërsa 43 % e rasteve shprehin anomali të tjera, si p.sh në 14 % të rasteve kanë anomali strukturale të kromozomit X dhe në 29 % të rasteve janë mozaike. Vetëm 3 % e fetuseve me kariotip 45,X mbijeton deri në lindje.

Diagnoza e sindromës Turner, ndryshe nga aneuploiditë e tjera të kromozomeve seksuale, mund të bëhet në lindje, ose në femijerine e hereshme. Si u tha, 43 % e rasteve me sindromën e Turner kanë anomali të tjera dhe paraqisin keto karakteristika genetike: 40 % kanë humbje të plote të krahut të shkurter të kromozomit X, që çon në formimin e isokromazisë të krahut të gjatë në të njëjtin kromozom 46,X<sub>1</sub>(X)(q10); ndërsa 23 % kanë delecion të pjeseshëm të krahut të shkurter (46,XXp-) ose 46,Xr(X), ndërsa mbetja me 37 % e rasteve janë mozaike me kariotipin 45,X/46,XX.

Kuadri klinik i sindromës Turner 45,X shprehet me vonese në rritje, me edeme limfatike në shpinën e duarve e të këmbeve dhe nganjehere edhe të qafes. Me rritjen, keto shenja çduken, por lene një lekure të brishtë në shpinë e në qafe, të shoqëruar me edeme të quajtur higroma kistika, e cila shkaktohet nga dilatatimi i vazave limfatike. Në keta të sëmurë, janë të shpeshta keqformimet e lindura të zemrës si koartacioni i aortës, stenoza e valvulave të aortës, fibroelastoza e endokardit, që janë anomali, që mund të çojnë në vdekje të hereshme të sëmurave.

Në pubertet femra mbetet me shtat të shkurter (< 1.50 m), nuk rritet më tej e nuk ka shenja seksuale dytesore, nuk zhvillohen gjinjtë, genitali mbetet infantil, kanë amenorhe paresore dhe qimezinin pubik të dobët. Vezoret janë atrofike, me fibroze të gjere, pa prani vezesh e folikujsh, gjendje që shpreh ulje të prodhimit të estrogeneve dhe shtim të hormoneve gonadotrope hipofizare. Megjithatë keto demtime të ovareve, një numër i vogël femrash mund të jete fertile.

Për të kuptuar patogenezën e sindromës Turner, duhet rikujtuar zhvillimi normal i vezoreve, që janë strukturat më të dënuara të trupit të njeriut, pasi ato shkaktojnë vezet që prodhojnë.

Gjate zhvillimit të fetusit, vezoret përmbajnë mbi 7 milion ovocite, të cilat fillojnë të bien në uterus, që në periudhën fetale, ndërsa pas lindjes mbeten 3 milion ovocite dhe në pubertet, kur do të fillojnë menstruacionet ato reduktohen vetëm në 400 mijë. Humbja e vazhdueshme e ovociteve pas pubertetit, ndikon, që gjatë periudhës së menopauzës, të mbeten vetëm 10 000 ovocite. Ndënjëherë vezoret e fetusit zhvillohen normalisht gjatë embriogenezës, mungesa e kromozomit X të dytë, çon në humbje të shpejta të ovocite-ve, që në vitin e dytë të jetës dhe kjo humbje masive e ovociteve bën që meno-pauza të vijë para se të shfaqen menstruacionet.

Në sindromën e Turner, është verifikuar implikimi i genit homeotik i shtatit të shkurter (SHOX), i vendosur në kromozomin Xp22.33, i cili mbetet aktiv në të dy kromozomet X, madje ka dhe homologun e tij, që ndodhet në krahun e shkurter të kromozomit Y.



### Grate me shume X.

Shpesh jane pershkruar raste me kariotipe me 1 o 3 kromozome X me shume. Kjo anomali ndeshet 1 rast nder 1200 te porsalindur. Diagnoza bazohet ne identifikimin e dy ose me shume kromatina X (trupi Barr) ne ekzaninimet e gjakut. Shumica e ketyre femrave ka pamje normale, por mund te kene anomali kongenitale dhe prapambetje mendore, qe eshte proporcionale me shtimin e numurit te kromozomeve X, si rezulton ne kariotipin 49,XXXXX, nderkohe qe, ne rastet me kariotipin 47,XXX zhvillimi mendor eshte me pak i kompromentuar. Disa gra, qe kane shume kromozome X, shprehin amenorhea dhe qrrregullime te tjera te ciklit menstrual.

### Hermafroditizmi dhe pseudohermafroditizmi.

Problemi i dyzimit seksual eshte teper i nderlikuar. Seksi genik percaktohet nga prania dhe nga mungesa e kromozomit Y. Gonadet ne embrion jane te padallueshme ne mashkullore ose ne femerore dhe kane prirje per zhvillim femror, ne se nuk nderhyjne faktore mashkullore te varur nga kromozomi Y. Geni, qe organizon testikulin (geni H-Y), eshte i lokalizuar ne krahun e shkurter te kromozomit Y. Prodhimet e genit H-Y (antigeni H-Y) mund te percaktohen me metoda serologjike ne qelizat mashkullore.

Seksi gonadik bazohet ne karakteristikat histologjike te gonadeve, ndersa seksi duktal varet nga prania e duktusve te Muller ose te Wolf. Seksi fenotipik apo genital, varet nga pamja e genitalit te jashtem, ndersa medyshja seksuale verifikohet kur ndodh mosperputhje ndermjet ketyre kriterëve percaktues te seksit. Ne rastet e pranise si te indeve ovarike dhe testikulare ne te njejtin individ, perdoret termi *hermafroditizem i vertete*. Rasti me mosperputhje te seksit gonadik me seksin fenotipik quhet *pseudohermafroditizem*. Nje grua hermafrodite i ka ovaret, por gjenitalin e jashtem e ka te tipit mashkullor. Mashkulli hermafrodit ka ind testikular, por genitali i jashtem eshte i tipit femror.

Kariotipi i ketyre rasteve, nuk i ka zgjidhur problemet e nderlikuara nderseksuale, pasi dyzimi seksual mund te shkaktohet dhe menje dnerhyrje terapeutike, nga dhenia e hormonve pa kriter ne grate gjate shtatezenise.

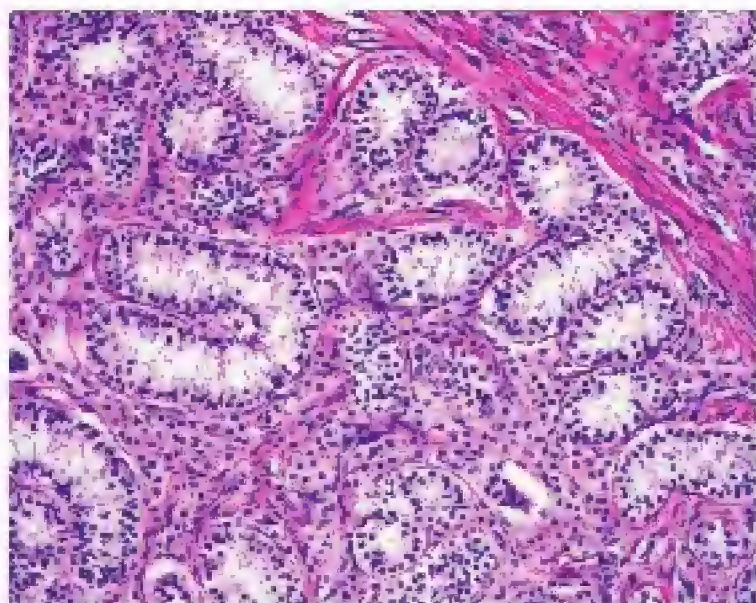


Fig. 7. 23. Struktura e testikutit imatur.

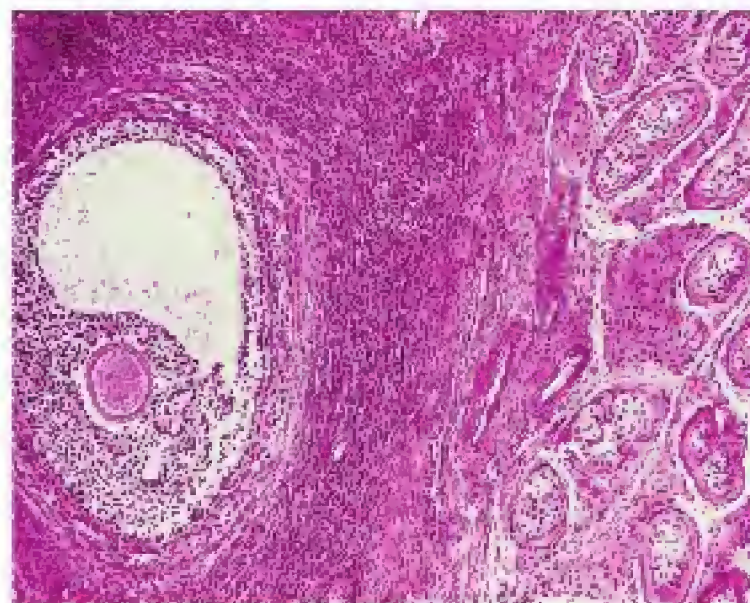


Fig. 7. 24. Ovotesti - hermafroditizem i vertete.

**Hermafroditizmi i vertete.** Shpreh pranine e indit testikular dhe ovarial ne te njejtin individ. Eshte teper i rralle. Ne disa raste gjenden testikuli ne nje ane dhe vezorja ne anen tjeter, ose mund te jene te dy indet te perziera ndermjet tyre, per cka emertohet ovotesti (Fig. 7. 24). Genitali i jashtem zakonisht eshte i dyzuar dhe mund te merret si nje skrotum i dyfishuar, ose si buzet e medha, te shoqeruara me nje penis te vogel, ose me klitor me permasa te medha. Pjesa me e ma-



dhe e ketyre individeve janë pozitive për kromatinen X, ndërsa të tjerët rezultojnë pozitiv për antigenin H-Y, çka sugjeron praninë e kromozomit Y.

Hermafroditet e vertete, që rezultojnë pozitiv për kromatina seksuale janë mozaikë XX/XXY dhe (XX, XY), ku kjo e fundit është rezultat i fekondimit të një veze binukleare me dy spermatozoide, duke i dhënë njërës kromozomin X e tjetrës kromozomin Y. Në 75 % të ketyre rasteve, kariotipi është 46,XX me mozaik 46,XX/46,XY, ndërmjet të cilëve është e pranishme një linjë qelizore barte-se e kromozomit Y.

Mekanizmi i diferencimit gonadik aberrant nuk është ende i qartë, megjithatë, në individë 46,XX duket se ndodh një translokim i segmentit, që ka gjenin H-Y në kromozomin Y mbi kromozomin X ose mbi një autozom. Sigurisht, mozaiket e përmbajnë si kromozomin X dhe atë Y, ndërsa hermafroditet e vertete janë një grup heterogjen, që kanë të përbashkët praninë e dy kromozomeve X, si dhe të kromozomit Y të plote, ose të pjesëshëm së paku në disa grupe qelizore. Në fakt, analizat molekulare kanë evidencuar shprehjen e genit SRY në ovotestet e rasteve me hermafroditizëm të vertete 46,XX, çka ka orientuar për kimerizëm kriptik të lokalizuar në gonadet, ose ndofta kemi një translokim të kromozomit Y në një autozom.

**Pseudohermafroditizmi femëror.** Në keto rastë, seksi genik është XX, zhvillimi i vezoreve dhe i genitalit të brendshëm janë normale, ndërsa genitali i jashtëm ka shprehje medyshje, ose është shprehur në formën mashkullore. Në bazë të pseudohermafroditizmit femëror është ekspozimi ndaj hormoneve androgene në periudhën e parë të shtatzanisë. Në disa rastë, keto hormone e kanë prejardhjen nga gjenderra suprarenale e fetusit, që ka hiperplazi kongjenitale dhe që transmetohet si karakter autosomik recesiv.

**Pseudohermafroditizmi mashkullor.** Është ndër anomalitë me komplekse të diferencimit seksual, pasi zhvillimi i tipareve mashkullore, kërkon jo vetëm diferencimin e gonadeve dhe të organeve gjinore mashkullore, por dhe frenimin e prirjeve të fetusit për t'u feminizuar. Në influencën e kromozomit Y (antigeni H-Y), gonadet primordiale diferencohen në testikuj. Në fazën në vazhdim duhet të frenohet zhvillimi i tubujve Müller, nga faktori specifik i prodhuar nga qelizat e Sertolit dhe nga testosteroni i sekretuar nga qelizat e Leydig, në mënyrë që të rregullohet diferencimi i tubujve të Wolf në pjesën urogenitale dhe në genitalin e jashtëm. Sekretimi i testosteronit rregullohet nga gonadotropina korionike humane dhe nga hormoni luteinizues.

Pseudohermafroditë mashkullor e ka kromozomin Y, kështu që gonadet kanë pamje testikujsh, ndërsa duktet gjinore dhe genitali i jashtëm nuk kanë pamjen mashkullore plotësisht të diferencuar, madje janë ambiguo (medyshes) ose plotësisht femëror. Përgjesisht, shumica e rasteve janë me kariotip XY, me përjashtim të rasteve me disgenezi të testikujve, të cilët mikroskopikisht përmbajnë vetëm një shtresë fibroze. Rreth 30 % e rasteve, kryesisht ato me disgenezi testikulare, përfundojnë me tumore të testikujve me origjinë nga qelizat germinale.

**Hemofilia.** Është një sëmundje hemoragjike e shprehur në dy forma:

1. *Hemofilia A* (forma klasike) e shkaktuar nga mungesa e faktorit VIII C të koagulimit (prodhohet në mëlçi dhe emërtohet faktori hemofilik). Kjo sëmundje, shprehet me transmetim hereditar recesiv të lidhur me seksin, madje geni kodifikues për proteinën prokoagulante gjendet në kromozomin X.

2. *Hemofilia B*, ose sëmundja e Krishtmas, në të cilën mungon faktori IX i koagulimit të gjakut.

3. *Hemofilia C*, shkaktohet nga deficieti i faktorit XI dhe karakterizohet me transmetim hereditar i tipit autosomik dhe prek si meshkujt dhe femrat.



Hemofilia A (klasike), varet nga një reduktim i aktivitetit të faktorit VIII C. Për mënyrën e transmetimit (recesiv i lidhur me seksin), kjo gjendje patologjike prek kryesisht meshkujt dhe transmetohet si nga babai i prekur ashtu dhe nga nëna bartese heterozigote. Për preken kryesisht femijet meshkuj, nga kjo sëmundje, që i u transmetohet nga nëna. Në rastet e rralla, një femer heterozigote me lyonizim të pafavorshëm (inaktivizim i kromozomit X në shumë qeliza), mund të manifestojë shenjat klinike të hemofilisë. Me që geni i faktorit VIII C është i madh dhe pushton rreth 0.1 % të kromozomit X, është e kuptueshme pse janë më të shpeshta në këtë rajon mutacionet punktiforme dhe humbjet, në krahasim me rajonin më të vogël që kodifikon faktorin IX. Këto veçori bëjnë që hemofilia A më rastisje 1 rast në 5000 meshkuj, të jetë 6 herë më e shpeshtë se sa hemofilia B, e cila ndeshet vetëm 1 rast në 30 000 meshkuj. Vlen të theksohet se 25 % e pacientëve nuk ka anamneze familjare për hemofilinë, çka sugjeron për frekuenca të larta të mutacioneve “ex-novo” në këtë të sëmurë.

### 7.7. SËMUNDJET MONOGENIKE ME HEREDITET ATIPIK.

Studimet sistematike gjithnjë e më shumë po tregojnë se transmetimi i disa sëmundjeve monogenike, nuk ndjek parimet klasike mendeliane. Në këtë grup përfshihen 4 kategori sëmundjesh:

- a. mutacionet tërëse të perseritur (sindroma X e brishtë);
- b. mutacioni i geneve mitokondriale,
- c. Sëmundjet me ngjeshje genomike;
- d. sëmundje të shoqëruara me mozaikizëm gonadik.

#### 7.7.1. Sindroma me X të brishtë.

Është prototipi i sëmundjeve, ku mutacioni karakterizohet me një sekuenca të gjatë të perseritur nga tre nukleotide (kryesisht guanina dhe citosina), prandaj quhen sëmundje me mutacion tërëse të perseritur. Është sëmundje e shpeshtë e trashëguar, e lidhur me kromozomin X, e cila shprehet klinikisht me prapambetje mendore. Me teknikat citodiagnostike rezulton se 30 – 50 % e rasteve shoqërohet me alteracione të kromozomit X, fakt që e dallon këtë sëmundje nga çrregullimet Mendeliane të lidhura me kromozomin X. Edhe pse është identifikuar keputje në bandën Xq27.3, për çka u quajt situs i brishtë, ende nuk njihet geni mutant përgjigjes.

Kjo sindromë, prek kryesisht meshkujt, ndërsa femra portatore preket më rrallë. Ekzistojnë shembuj ku meshkujt, në dukje normale, u a transmetojnë kromozomin X defektuoz femijëve femra, të cilat më pas lindin femijë meshkuj me prapambetje mendore. Sindroma me X të brishtë, radhitet pas sindromës Down, ndër sëmundjet genike që krijojnë prapambetje mendore. Meshkujt e prekur kanë prapambetje mendore më të rënda dhe anomali të shumta fizike, në formë të moderuar, por jo lehtësisht të identifikueshme. Karakteristikat fizike të dallueshme në këtë të sëmurë janë testikujt e mëdhenj (makro-orkidizmi).

#### 7.7.2. Sëmundje të shkaktuara nga mutacionet e geneve mitokondriale.

Shumica e geneve, lokalizohet në kromozomet e berthames qelizore dhe për këto gene aplikohet genetika mendeliane. Mitokondret përmbajnë gene, që kanë rol në proceset e fosforilimit oksidativ. Këto gene janë të trashëguar në mënyrë të ndryshme. Karakteristika unike e DNA mitokondriale (mtDNA) është herediteti matern. Kjo gjendje krijohet sepse ovocitet përmbajnë shumë mitokondre në



brendesi të citoplazmes së bollëshme, ndërsa spermatozoidi përmban pak mitokondre. Pra, nëna i transmeton genin mitokondrial si meshkujve dhe femrave, madje përmbajtja e mtDNA në zigotë është kryesisht nga ovociti.

Mutacionet e këtyre geneve, ndikojnë në organet, që varen nga fosforilimi oksidativ, si në sistemin nervor qendror, në muskulaturën e skeletit, në muskulaturën e zemer, në melçi, në veshka etj.

Sëmundjet me mutacione të geneve mitokondriale janë të rralla dhe prototipi i tyre është *neuropatia optica hereditare e Leber*, që është një dëmtim neurodegenerativ, i manifestuar me humbje progresive dhe të dyanëshme të shikimit qendror, që shkon deri në verbim të plotë.

## 7. 8. SËMUNDJET ME NDRYSHUESHMËRI TË SFONDIT GENIK.

Në këtë grup sëmundjesh bëjnë pjesë të gjitha ato gjendje të shoqeruara me aberracione genotipike të formave të ndryshme dhe që nuk përfshihen në grupet e sëmundjeve që trajtojmë me sipër.

### 7. 8. 1. Keqformimet e lindura.

Keto patologji mund të jenë familjare dhe genike, por dhe të fituara gjatë jetës uterine, sidomos kur veprojnë agjentet teratogene. Në përgjithësi janë anomalitë e organizmit dhe që provokojnë shpesh aborte spontane, shkaktojnë vdekje intrauterine të fetusit, ose janë shkaqe të sëmundjeve të moshës femnore.

Keqformimet e lindura prekin rreth 2 % e latanteve, madje përbejnë 30 % të shkaqeve të vdekjeve në fëmijet e kësaj moshë.

Vetëm disa nga keqformimet e lindura janë të natyrës genike dhe që transmetohen si aberracion kromozomik, si hereditet mendelian dhe si hereditet multifaktorial. Anomalitë e tjera janë nën ndikimin e faktoreve mjedisor, si nga përdorimi i medikamenteve teratogene, nga infeksionet virale, që zhvillohen gjatë shtatzanisë, nga veprimi i fuqishëm i rrezatimit radioaktiv (shpërthimi i centralit bërthamor të Chernobyl, shpërthimi i bombave atomike në Hiroshima, Nagasaki, Kaukaz etj).

Në keqformimet me origjinë genike, rëndësi ka identifikimi i aberracionit, që e ka shkakton. Ato që implikojnë çrregullimet citogenetike (p. sh. sindroma e Turner), nuk janë familjare, kështu që rreziku të përseriten në shtatzani të mëtejshme është tepër i vogël, se në rastet me hereditet mendelian e multifaktorial.







## 8. NEOPLAZITE (TUMORET).

*"Gjatë jetës time të gjatë, kam mësuar se shkenca e jonë është ende primitive dhe foshnjore, megjithatë është gjëja më e çmuar që kemi".*

A. Einstein

Neoplazia është rritje e pazakonshme indore, e formuar nga bashkësia e popullatave qelizore abnormale ose patologjike, të prodhuara nga një qelize staminale adulte, e cila genetikisht është shndërruar në qelize staminale neoplazike (cancer stem cell). Këto qeliza staminale, prodhojnë linja qelizore pasardhëse, të afta të shumfishohen në mënyrë autonome. Pas nderhyrjes të shkaktarit apo të shkaktareve, ngjarja neoplazi gjenerohet nga një varg mutacionesh dhe riarranxhimesh gjenike të qelizes, të cilat gjatë evolucionit progresiv, i japin qelizes aftësinë të shumfishohet në mënyrë autonome. Në këtë plan, të gjitha neoplazite janë monoklonale, prej nga çdo popullatë qelizore me shkëmbim qelizor aktiv dhe e paisur me qeliza staminale, i nënshtrohet transformimit neoplazik.

Qeliza normale prodhohet, diferencohet, rritet dhe vdes sipas një programi gjenik të përcaktuar në kromozomet e veta dhe në bashkëveprim me mikromjedisin ku ndodhet. Në qelizën neoplazike ndodhin çrregullime të shumta citogenetike si numerike dhe strukturale të kromozomeve, që kanë rol në patogenezën e këtyre sëmundjeve. Kësisoj fraktura e kromozomeve, predisponon mutacione, si ndodh në disa sindrome, që në ecurinë e tyre zhvillojnë dhe neoplazi. Disa sëmundje autosomike recesive si anemia e Fankon, kseroderma pigmentoza etj, shpesh nderlikohen me neoplazi. Defekti bazë në këto sëmundje kushtezohet nga paaftësia për të riparuar mutacionet që ka pësuar DNA nga veprimi i onkogeneve, por neoplazite lidhen dhe me faktore endogene si p.sh nga plakja e organizmit, çka provohet me rritjen e frekuencës të neoplazive në të moshuarit. Qeliza neoplazike, nga ndryshimet që pëson në genom, devijon programet gjenike dhe funksionet, duke u shprehur:

- Me aktivitet proliferativ autonom.
- Me diferencim qelizor të kompromentuar në të gjitha karakteret, përfshi dhe morfologjinë.
- Me ndryshim raportesh me mikromjedisin, çka varet nga modifikimi i faktoreve molekular (parakrine dhe autokrine), që ndryshojnë nga ato normale.

Neoplazite, protagonistet e klinikës dhe të anatomisë patologjike dhe të këtij shekulli, janë entitete biologjike e sëmundje sa preokupante, aq dhe të panjohura, që shtrijne për zgjidhje një problematike komplekse mjekësore e sociale.

Paaftësia për të identifikuar një agjent të veçantë, që mund të akuzohet si shkaktar i tyre, vështirësitë në njohjen e natyrës të mekanizmave të sakta, që çojnë në rritjen autonome e rrebelë të indeve, në të kaluarën kishin krijuar një hije misteri e fataliteti mbi këto sëmundje. Është e vërtetë se neoplazite janë sëmundje të rënda dhe se është rritur incidenca e tyre, por është e vërtetë se një numër i madh të sëmurësh shërohen, ose arrihet të nderpritet rritja e vrullshme dhe në këtë mënyrë të përmirësohet mbijetesja dhe cilësia e jetës së të sëmurëve.

Sipas OBSH, një e treta e neoplazive parandalohen (profilaksia paresore), një e treta mund të kurohen në se diagnostikohen e trajtohen në stadin prekanceroz dhe në fazat e hershme të zhvillimit (profilaksia dytesore), ndërsa pjesa mbetese, që diagnostikohen në stadin e vonshëm, janë përgjegjëse të vdekjes të sëmurëve. Ky orientim ka diktuar, që lufta kundër kancerit, sot të përqendrohet në parandalimin, pra në shmangien e shkaktareve të mundshëm dhe të faktoreve rrezikues dhe në diagnozën e hershme të këtyre sëmundjeve.



Gjate shekullit XX, neoplazite u katerfishuan, duke u ngjitur ne vendin e dyte, si incidence dhe si shkak vdekje, ku perfagesojne 22 – 25 % te vdekjeve te popullates ne teresi (pas semundjeve kardiovaskulare). Te dhenat epidemiologjike ne fillim te mijeveçarit te trete, konfirmojne se çdo vit diagnostikohen mbi 11 milion raste te reja, ndersa vdekjet nga neoplazite ne te dy sekset arrijne ne 7 milion raste ne vit, ose mbi 583 000 raste ne muaj (UICC-2008). Ne vendet e Europes se Bashkuar jane 3 milion raste te reja dhe 2 milion vdekje ne vit (39 000 vdekje ne jave). Ne USA, ka mbi 1, 2 milion raste te reja me neoplazi dhe 556 000 raste vdekje ne nje vit. Ne Itali, 270.000 raste te reja me neoplazi, qe shkaktojne 165 000 raste vdekje ne vit.

Shpeshesia e larte dhe pasojat peokupante qe bartin neoplazite, jane me te vertete dramatike e shtrojne per zgjidhje nje problematike komplekse. Motivet e rritjes te rasteve me neoplazi jane te shumta, madje disa dhe te imagjinueshme. Rritja e jetegjatesise mezatare te popullates, orienton ne menyre te dukeshme nje nder rrethanat e shtimit te frakuences se neoplazive malinje, te cilat jane patologji qe prekin moshat e mesme dhe te avancuara. Kesisoj, 60 % e neoplazive rastisen ne subjekteve me moshe mbi 65 vjeç; ne moshen feminare (0 – 14 vjeç) vetem 10 % e neoplazive, ndersa 25 % ndeshen ne grup moshat 15 – 64 vjeç.

Eliminimi i shume semundjeve infektive, qe ne nje te kaluar jo te larget ishin shkaku kryesor i vdekshmerise, perben nje rrethane epidemiologjike, me ndikim ne rritjen relative te neoplazive ne strukturen e semundsherise e te vdekshmerise te popullates boterore. Nje rrethane tjeter qe ka ndikuar ne rritjen e incidences eshte modernizimi i teknikave ne diagnozen e neoplazive, çka eshte shprehur ne menyre te dukeshme ne zbulimin e hershem te rasteve me neoplazi, madje ka influencuar ne kurimin e shpejte, ne permiresimin e kushteve shendetesore, te cilesise se jetes dhe ne mbijetesen e individeve te prekur nga keto semundje.

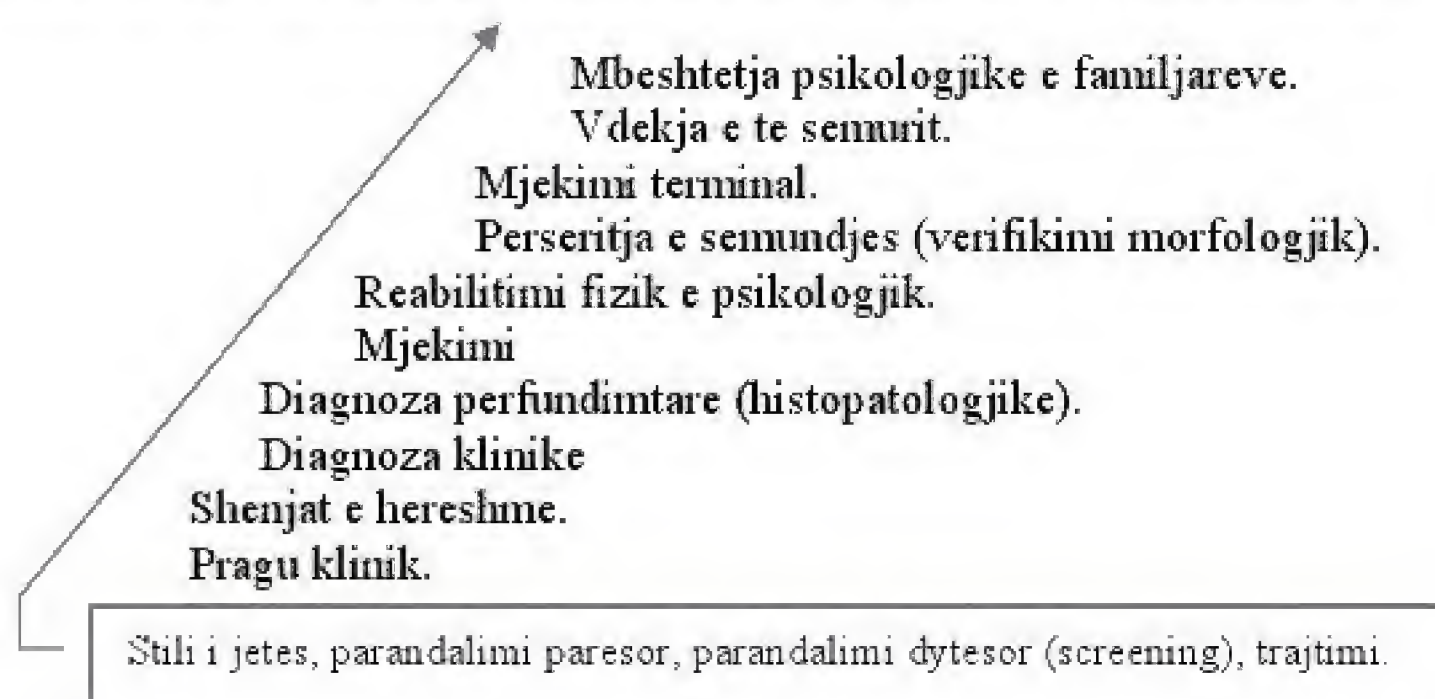


Fig. 8.1. Modifikim i diagrames te F. Olsen – UICC: Global Cancer Control. 2005

Rritja e numurit te rasteve te reja dhe i vdekjeve te regjistruar me neoplazi, varet edhe nga kushtet e jetes, nga perdorimi i djetes se papershtatshme, nga veset sociale (alkolizmi, pirja e duhanit, drogat); nga niveli i ndotjes se makro-ambientit me lende, qe demtojne shendetin (agjenta kancerogen), te prodhuara nga zhvillimi intensiv e pa masa mbrojtese i industrise, nga perdorimi i lendeve toksike ne bujqesi (pesticide e insekticide); nga grumbullimi i mbeturinave teknologjike me rrezikshmeri per shendetin, qe kane krijuar ritmet e larta te modernizimit te jetes sone. Si kuptohet, neoplazite jane semundje multifaktoriale e teper komplekse, qe kane diktuar nje politike shendetesore te vecante per t'i



mbajtur ne kontroll. per t'i luftuar dhe per t'i parandaluar. Te shkallezuara sipas ecurise kronologjike, gravitetit dhe problematikes mjeksore e sociale qe permbajne, seicila hallke e trajtimit te neoplazive, shpreh permasat e problematikes dhe rrezikshmerise per shendetin e jeten e te semureve, qe vuajne nga keto patologji (Fig. 8. 1).

Nga kjo panorame e pergjitheshme rezulton se, ka ndryshuar skenari i ketyre semundjeve, pasi ne dekadat e fundit jane shenuar arritje e progres i madhe ne parandalimin dhe mjekimin e neoplazive, madje pergjigjia e organizmit te semureve ndaj terapive te reja, ka permiresuar cilesine e jetes se tyre dhe ka ndikuar ne rritjen e numurit te rasteve me mbijetese 5 vjet, sidomos te semureve me leucemi dhe limfoma. Aktualisht semuren me shume nga neoplazite, por eshte fakt se kurohen me shume dhe vdesin me pak nga keto semundje.

## 8. 1. PËRKUFIZIMI DHE KLASIFIKIMI I NEOPLAZIVE.

Neoplazite ndahen ne beninje dhe malinje, te cilat jane perkufizime kliniko-morfologjike, qe shprehin sjelljen biologjike te ketyre semundjeve. Ne menyre te posaçme, neoplazite malinje, do te jene objekt i nje analize me te thelle e me te gjere, si per kompleksitetin, qe permbajne, ashtu dhe per nje njohje me te plote te natyres te ketyre semundjeve e kesisoj te kontribuojne ne shmangien e pasojave per shendetin e jeten e te semureve. Studimi i neoplazive do te perqendrohet ne:

- karakteristikat morfologjike,
- mekanizmat patogenetike,
- sjellja kliniko-biologjike e neoplazive,
- arritjet aktuale ne studimet e origjines se tyre.

### 8. 1. 1. Përkufizimi i neoplazisë.

Termi *neoplazia*, i perkthyer ad letteram do te thote "rritje e re", çka tregon se indi ka pesuar nje rritje, nje proliferim qelizor, qe ka çuar ne krijimin e nje formacioni te ri, te pazakonte per indet normale. Ne kete kontekst, ne gjuhen shqipe eshte perdorur termi i sakte "mish i huaj", qe perkufizon pikerisht aspektin thelbesor te ketyre semundjeve. Termi i vjeter "*tumor*" (nga latin - fryrje), fillimisht perdorej per te perkufizuar çdo lloj fryrje te indeve, pavaresisht nga origjina inflamatore, rigjenerative, apo neoplazike. Aktualisht, termi "*tumor*" pothuajse eshte braktisur per kualifikimin e nje procesi jo neoplazik e perdoret si sinonim i pergjithshem, qe perkufizon ne menyre konvencionale neoplazite ne pergjithesi.

Mjeket e antikitetit, ne perkufizimin e ketyre patologjive te egra e geryese perdoren emertimin "*carcinoma*" (greqisht: *carcinos* – gaforre), ndersa me vone gjeti perdorim ekuivalenti latin "*canero*", qe perdoret si term komun „*kancer*“, per te kualifikuar ne teresi grupin e madh te neoplazive malinje.

Neoplazite jane objekti i studimit te shkences se *onkologjise* (grek: *oncos* - tumor), e cila perfageson disiplinen, qe studion masat parandaluese, karakteristikat klinike, biokimike, morfologjike dhe mjekimin e neoplazive beninje dhe malinje. Edhe pse mjeket e dine se çdo te thote kur flitet per neoplazi, ne fakt, per shume kohe ka munguar nje perkufizim i sakte, i unifikuar e i plote nga pikpamja nozologjike, qe te mund t'i kenaqi si clinicistet dhe morfologet.

Walter&Israel (1964) theksonin: "*perderisa natyra e shkaqet e rritjes tumorale mbeten te panjohura, perkufizimet jane ne realitet vetem nje mori pershkrimesh, nder te cilet disa jane me te mira, ne krahasim me te tjerat, qe nuk na pelqejne*". Rupert Willis (1967), arriti te japi nje formulim me te plote: "*neoplazia eshte mase anormale indore, qe rritet ne menyre debutuese e pa kontroll nga*



*indi normal, qe nuk eshte ne ujdin me indin ku zhvillohet e qe vazhdon te rritet ne menyre te tepruar edhe pasi pushon se vepruar shkakun qe e ka provokuar”.*

Kumar, Cotran e Robins (1999) e kompletuan perkufizimin me cilesi te tjera duke shtuar: “... masa anormale ka sjellje agresive, pasi synon te shkaterroje bujtesin dhe rritet me shpenzimet e bujtesit cka nuk perjashton autonome e saj. Njekehesisht rritja e indit neoplazik konkuron qelizat e indit normal ne plan energjistik, nutritiv e hormonal”. Ne botimin e vitit 2005 Kumar, Abbas, Fausto, qartesoje se “rritja e neoplazise dhe pasi eshte nderprere veprimi i shkakut, eshte rrjedhoje e ndryshimeve genike, qe qeliza e re i trashregon nga qeliza me neoplazike dhe qe ia transmeton gjeneracioneve qelizore pasardhese. Ky modifikim genik rregullon proliferimin qelizor, i cili behet autonom e nuk varet nga stimujt fiziologjike te rritjes dhe pse neoplazia varet nga bujtesi per ushqyesmerine dhe furnizimin me gjak”. Progresi ne studimin e qelizave staminalle dhe roli i tyre ne genezen e neoplazive, saktesoje perkufizimin e ketyre semundjeve: (G. Mariuzzi - 2006): “Neoplazia eshte rritje e pazakonshme indore e formuar nga bashkesia e popullatave qelizore abnormale ose patologjike, te prodhuara nga nje qelize staminalle adulte, genetike e shnderruar ne qelize staminalle neoplazike (cancer stem cell), qe prodhon linja qelizore pasardhese, me aftesi te shumefishohen ne menyre autonome”.

### 8. 1. 2. Natyra e neoplazise.

Neoplazite jane procese rritjeje anormale te indeve, te karakterizuara me proliferim patologjik, konstant, progresiv e te tepruar te qelizave e strukturave nderqelizore, qe çojne ne formimin e nje mase te re indore, e shprehur me sjellje agresive, qe vazhdon te zmadhohet deri ne heqjen e saj kirurgjikale, ose ne vdekjen e organizmit. Ndryshe nga proceset proliferative normale, qe varen nga kerkesat funksionale te organizmit, qe bashkerendohen nga procese precize dhe nga mekanizma kontrolli, te cilet rregullojne kohen, hapsiren, menyren dhe llojin e shumfishimit qelizor, neoplazia karakterizohet nga autonomia ne raport me keto mekanizma; proliferimi eshte i pakontrolluar, madje i çfrenuar, me ritme te larta, qe çojne ne lendimin dhe ne shkaterimin e bujtesit, ku ka ndodhur lindja e saj.

Proliferimi i elementeve qelizore te neoplazise, nuk respekton mekanizmat normale lokale dhe as ato te pergjithshem te homeostazes indore, cka e ben neoplazine te ndryshoje ne thelb me rritjet e indeve normale dhe patologjike.

Proliferimi qelizor eshte karakteristika fiziologjike komune e tere indeve, por ne neoplazi eshte i shthurur dhe realizohet sipas kriterave te tjera:

- Proliferimi neoplazik eshte spontan e nuk i sherben asnje qellimi te percaktuar.
- Ne thelb te proliferimit qelizor qendrojne ndryshimet e aparatit genik, te krijuara nga shkaktoari, qe i transmetohen gjeneracioneve te reja qelizore, madje dhe qelizave metastatike.
- Teresia e qelizave, qe formojne masen e huaj, rrjedh nga nje qelize e vetme (monoklonale), e cila ka pesuar alteracion genik, i trasheguar nga qelizat bija.
- Shumfishimi qelizor eshte i pakordinuar, madje qeliza humb ndiesmerine ndaj mekanizmave rregulluese normale (inhibicioni i kontaktit).
- Manifeston sjellje agresive, duke synuar te shkaterroje indin bujtes.
- Neoplazia rritet me shpenzimet e bujtesit, duke i konkurruar qelizat e indit normal ne aspektin energjistik, nutritiv dhe hormonal.
- Shumfishimi rebel e anarkik i qelizave eshte aktiv, progresiv e i qendrueshem me te njetin ritem te larte e me sasi te tepruar riprodhimi qelizor dhe kur shkakun qe e ka provokuar pushon se vepruar, madje ky aktivitet vazhdon ne menyre te pavarur dhe ne vatrast metastatike ne organe te tjera, larg nga vatra



paresore nga e kane marre origjinen.

- Rritja neoplazike eshte independente dhe ne nje fare menyre autonome, sepse del jasht kontrollit te mekanizmave rregulluese te rritjes normale.
- Proliferimi neoplazik peson bllok te proçeseve te diferencimit qelizor, qe ne shkalte te ndryshme humbin ngjashmerine me qelizat nga e marrin origjinen dhe ne vazhdim krijojne nje popullate bastarde (anormale).

Keto karakteristika e prezantojne neoplazine me individualitetin e vet morfologjik, çka na ndihmon ta dallojme kete mase indi patologjik, nga pjesa tjeter e indit normal ku eshte zhvilluar dhe gjithashtu ndihmon te bejme diagnozen diferenciale me te gjitha proçeset e tjera proliferative patologjike.

### 8. 1. 3. Nomenklatura dhe klasifikimi i neoplazive.

Çdo tip qelize e organizmit human, perben origjinen e zhvillimit te me shume se dy neoplazive. Ne themel te ndertimit te neoplazise jane qelizat nga e marrin origjinen. Ne shumicen me te madhe te rasteve, qeliza staminale e origjines se neoplazise krijon individualitet dhe shpreh nje ngjashmeri relative morfologjike me qelizen e indit ku zhvillohet, çka sugjeron, se çdo neoplazi perben nje problem fundamental anatomo-patologjik.

Aktualisht nuk ekziston asnje mjet e mundesi klinike, qe te identifikojte tipin qelizor te neoplazise dhe ky kufizim i klinikes kapercehet nga anatomia patologjike, e cila me ekzaminimin makro e mikroskopik ka perparesi ne diagnozen e ketyre semundjeve. Kjo veçori biologjike e neoplazive, ka diktuar qe mjekesia te pranoje *klasifikimin histiogenetik*, pra nomenklatura e ketyre semundjeve eshte morfologjike, per çka neoplazia, e merr emerit nga qeliza qe e ka prodhuar dhe diagnoza bazohet ne percaktimin mikroskopik te tipit te qelizave e te indit ku ka lindur dhe eshte rritur kjo mase patologjike.

#### **Klasifikimi anatomoklinik.**

Neoplazite, ne varesi te qelizes nga e marrin origjinen, perfaqesohen me nje sspekter te gjere sjelljesh morfoklinike, qe shprehin gravitetin, perespektiven e zhvillimit dhe shkallen e rrezikut per shendetin dhe jeten e te semurit.

Disa neoplazi rriten ngadale, mbeten te perqendruara vetem ne indin ku lindin, nuk invadojne strukturat indore per rreth e pergjithesisht nuk rrezikojne jeten e te semurit (perjashto rastet kur zhvillohen ne qendra jetesore). Keto neoplazi qe sillen “mirë” emertohen **beninje**.

Nje grup neoplazishe me origjine nga te njejtat qeliza, bejne rritje te eger, i shkaterrojne indet ku lindin, invadojne strukturat rrethuese, madje hyjne ne vazat e gjakut dhe ato limfatike dhe migrojne ne organe te tjera te largeta, te cilat i demtojne. Ne se kjo neoplazi nuk hiqet kirurgjikalisht, ose nuk kurohet, arrihet ta vrasi te semurit. Keto forma te “keqia” jane quajturat **neoplazi malinje**.

Si neoplazite beninje dhe ato malinje ndertohen nga dy komponente baze:

- a. parenkima, e perbere nga masa qelizore;
- b. stroma mbeshtetese, e perbere nga indi bashkelidhes, enet e gjakut e nga nje here dhe vaza limfatike, qe krijojne trinen ku mbeshteten e paketohen elementet qelizore te neoplazise.

Bazuar ne origjine dhe ndertimin qelizor, kuptohet se nomenklatura e neoplazive eshte histogenike, pra emertimi bazohet ne emerit ne gjuhen greke i qelizes ose i indit nga e merr origjinen, te cilit i shtohet prapashtesa “oma”.

Neoplazite beninje me origjine nga qelizat dhjamore quhen lipoma (Fig. 8. 2), nga fibroblasti - fibroma, nga muskulatura e lenuar - leiomioma, nga muskulatura e strijuar - rhabdomioma, nga kondrocitet - kondroma (Fig. 8. 3) e kesisoj me rradhe per çdo tip qelize mezeenkimale.



Nomenklatura e neoplazive beninje te indit mezenkimal praktikisht eshte e lehte, ndersa per neoplazite beninje me origjine nga indet epiteliale eshte me e nderlikuar, sepse nuk ekziston nje emer i vecante per seicilen qelize epiteliale.

Neoplazite beninje te indit epitelial emertohen ne grupe, ne baze te strukture anatomofunksionale qe preket. Kur zhvillohen ne epitelin gjenderror perdoret termi adenoma (Fig. 8. 4) dhe kur adenomat kane forme kisti (ovaret), emertohen kistadenoma (Fig. 8. 5); per epitelet e sheshta, emertimi bazohet ne formen e rit-

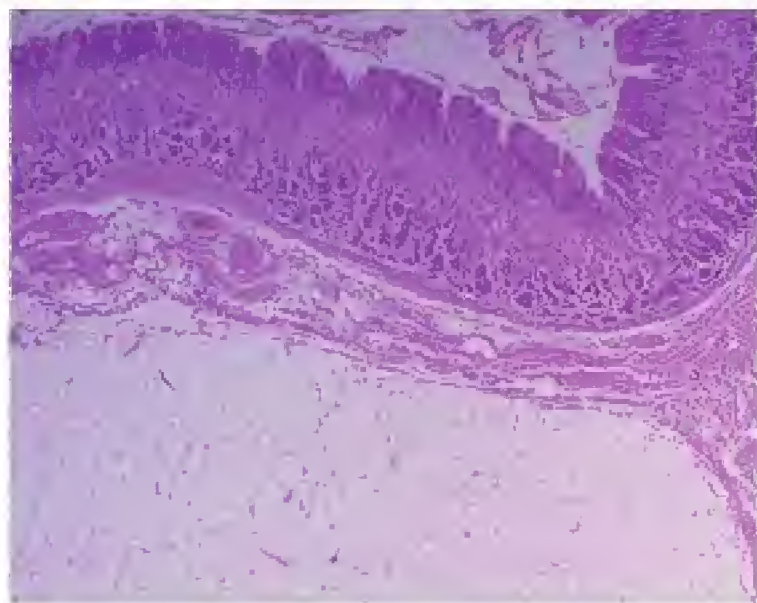


Fig. 8. 2. Lipoma e paretit te zorres.

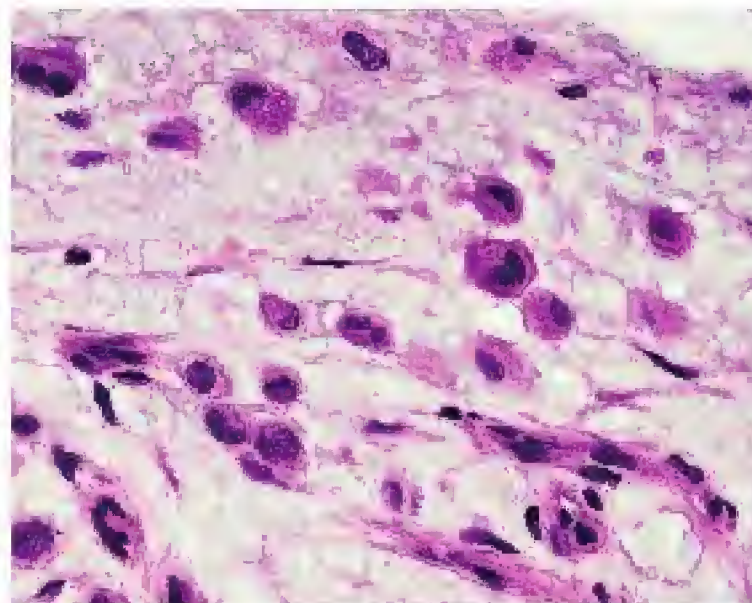


Fig. 8. 3. Kondroma.

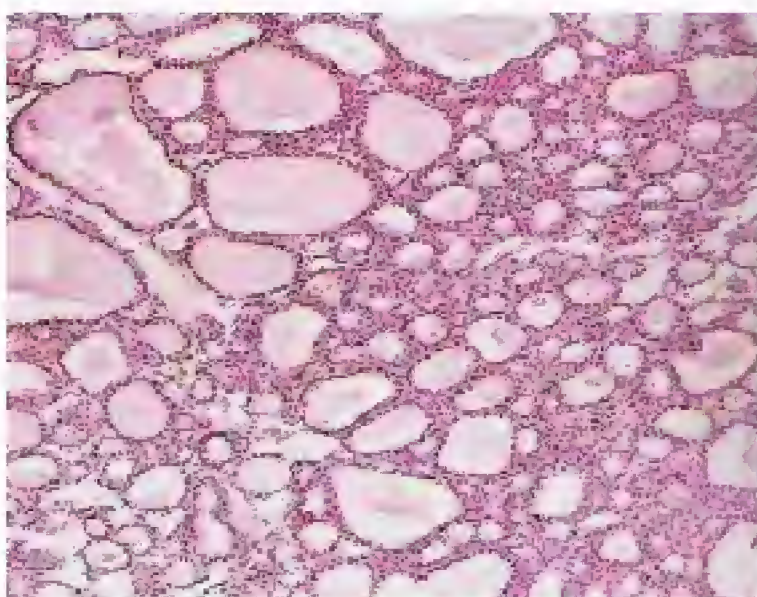


Fig. 8. 4. Adenoma e tiroides.

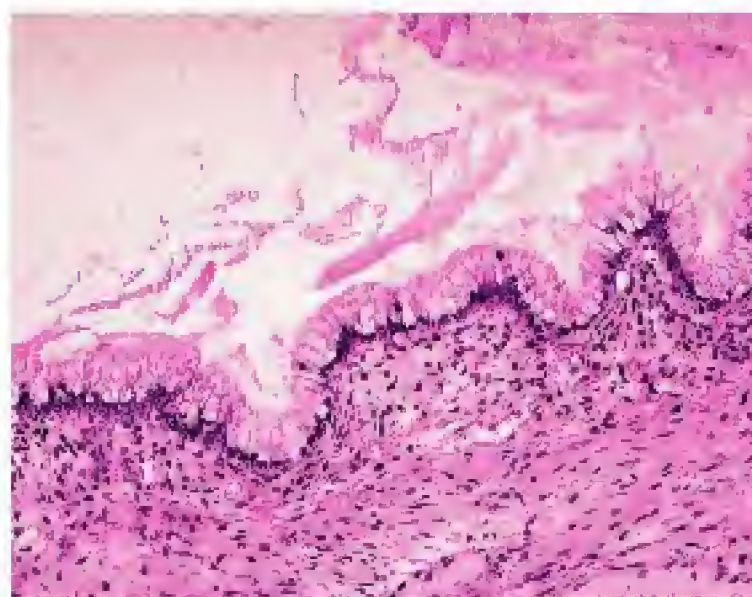


Fig. 8. 5. Pareti i cistadenomes mucinoze.



Fig. 8. 6. Neoplazi me ritje papillare.

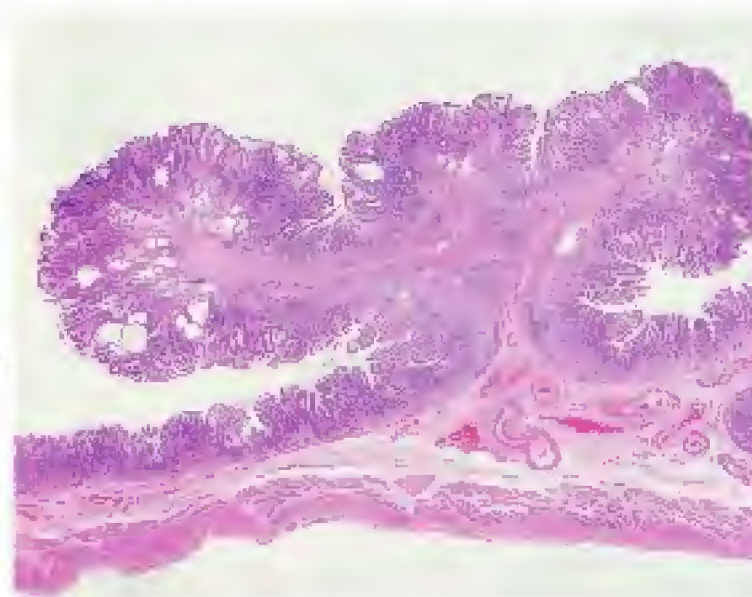


Fig. 8. 7. Polip i mukozes te stomakut.

jes makroskopike te neoplazise ne lekure dhe ne mukozat e organeve. Kur ritjet neoplazike beninje jane ekzofite dhe marrin trajta ritje si lulelaker emertohen papilloma (Fig. 8. 6), ndersa kur ritja ekzofite eshte ne trajten e nje formacioni te vetem, te lidhur me nje kembez, emertohet polipi (Fig. 8. 7).



Nomenklatura e neoplazive malinje, ne parim ndjek te njejtin kriter, por me disa veçori. Per neoplazite malinje, me origjine nga indet mezenkimale perdoret termi komun *sarkoma* (grek: *sarcos* - mishor) (Fig. 8. 8), te cilit i shtohet emeri i qelizes ose indit nga e ka prejardhjen. Kur zhvillohet nga fibroblastet emertohen fibrosarkoma, nga qelizat dhjamore liposarkoma, ato nga muskulatura e lemuar - leimiosarkoma, nga muskulatura e strijuar - rabdomyosarkoma etj.

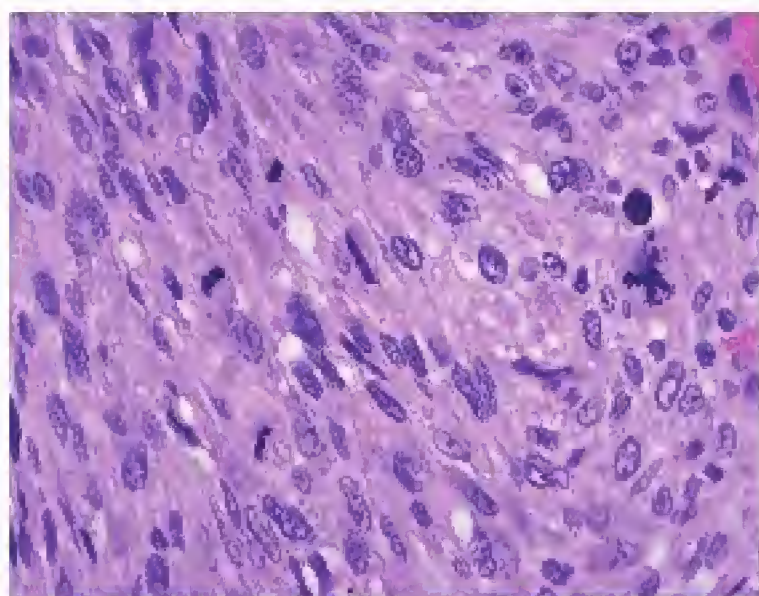


Fig. 8. 8. Neoplazi malinje e indit mezenkimal: sarkoma e stomakut (shihen mitozat).

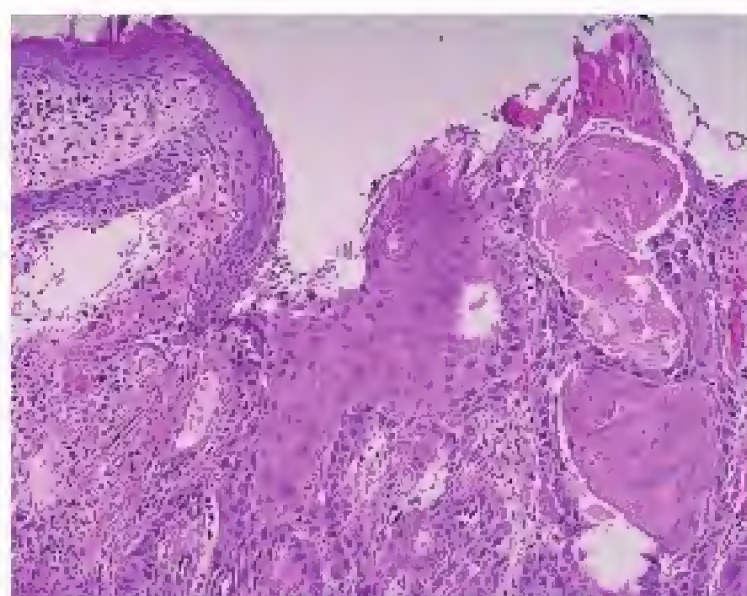


Fig. 8. 9. Neoplazi malinje epiteliale: karcinoma me qeliza skuamoze

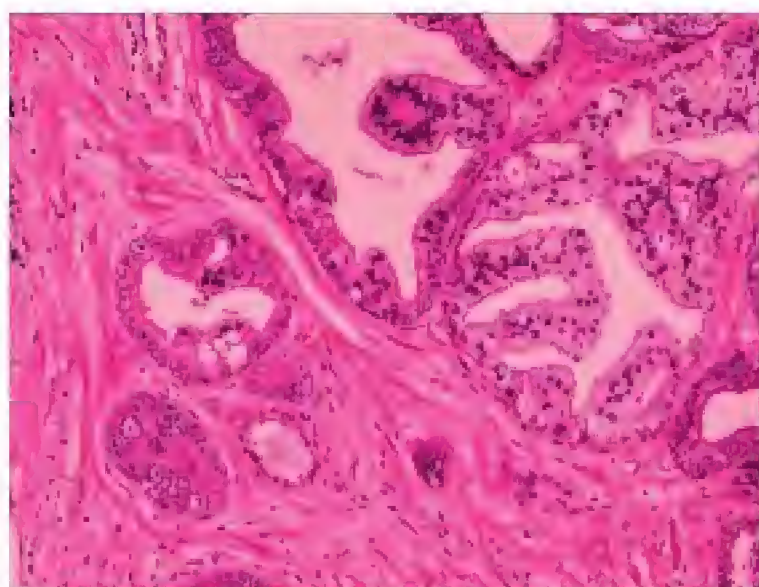


Fig. 8. 10 Adenokarcinoma e prostates.

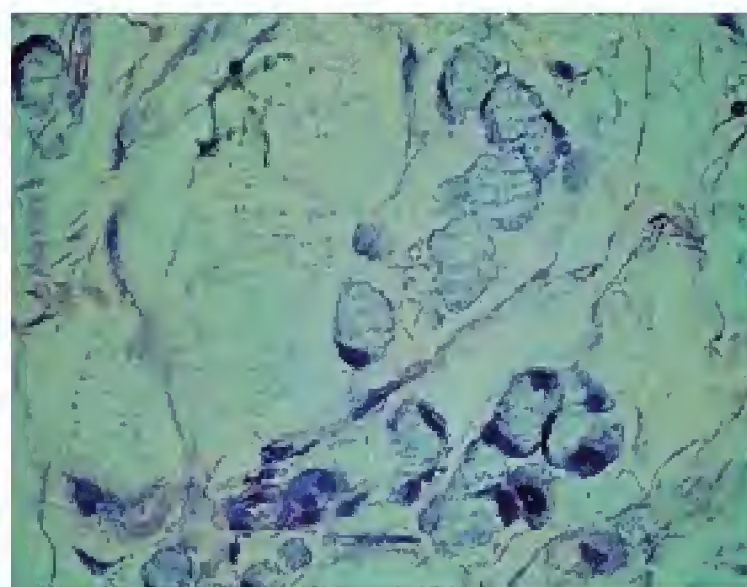


Fig. 8. 11. Carcinoma mukoqelizore.

Per neoplazite malinje te indit epitelial perdoret termi komun *karcinoma* (Fig. 8. 9), kesisoj, neoplazite e zhvilluara ne epiderme (origina ektodermike) emertohen *karcinoma*, ashtu si dhe neoplazite me origjine me prejardhje mezodermike (neoplazite e tubujve renal), apo nga qeliza me prejardhje endodermike, si ato te epitelit veshes te tubit te tretjes (karcinoma gastrike).

Krahas emertimit baze, karcinomave u shtohet dhe nje emer plotesues, qe cileson tipin e indit epitelial ku eshte zhvilluar, si p.sh neoplazite malinje te indit gjenderor emertohen adenokarcinoma (Fig. 8. 10), neoplazite e epitelit shumeshtresor te keratinizuar, do te quhen karcinoma epidermoide, ato me origjine nga qelizat mukoze, emertohen karcinoma mukoqelizore (Fig. 8. 11) etj.

Per nje specifikim me te detajuar te karcinomave, perdoren ne emertim dhe tipi morfologjik i qelizes themeluese, p.sh. adenokarcinoma me origjine nga qelizat mucinose, emertohet adenokarcinoma me qeliza te qarta, ajo nga epiteli bronkial, do te emertohet karcinoma skuamoqelizore bronkogene, ndersa kur e merr origjinen nga qelizat e shtrese bazale te epidermes, emertohet karcinoma bazoqelizore (Fig. 8. 12) etj. Ne emertimin e karcinomave, mund te shtohen dhe terna, qe shprehin formen e posaqme makro ose mikroskopike te ritjes te neo-



plazise, si p.sh karcinoma ulçerante, karcinoma papillare, karcinoma mikropapillare, karcinoma papillare inverse etj.

Ndermjet neoplazive malinje, ekzistojne variante te perbera nga qeliza primitive, te padiferencuara, ose ne raste te rralla, qelizat neoplazike, pesojne diferencim divergjent te nje linje te vetme qelizash parenkimale, duke zhvilluar te ashtuquajturat neoplazi te perziera (Fig. 8.13), si p.sh neoplazite ne gjenderrat salivare, ku shihen elemente te shumte epitelial dhe adenomatoz, te shperndare ne brendesi te stromes miksoide, qe mund te permbaje dhe inde kartilaginoze, inde kockore etj., çka kane diktuar emertimin e tyre adenoma pleomorfe. Kjo morfologji skizofrenike e neoplazive shpreh shkalle te ndryshme te programit te diferencimit qelizor, qe shtypet ose maskohet ne genomen e qelizave te organit ku merr zanafillen neoplazia.

Nje grup tjetër neoplazishe te quajtura *teratoma*, jane te ndertuara nga qeliza me origjine nga me shume se nje flete embrionale, per çka manifestojne strukture te perzier e komplekse, qe ngjason me indet embrionale (Fig. 8.14). Teratomat zakonisht rrjedhin nga qelizat omnipotente dhe zhvillojne neoplazi ne gonadet, por mund te zhvillohen dhe nga mbetje qelizash embrionale te fshehura ne inde te tjera. Qelizat primitive omnipotente diferencohen brenda neoplazise, ku ndjekin linja te ndryshme germinale, duke krijuar inde, qe ngjasojne me lekuren (ektoderma), me dhembin, me muskulin, indin dhjamor, kartilagon (mezoderma), me epitelin intestinal (endoderma). Nje neoplazi e tille ndeshet ne vezore dhe eshte emertuar *teratoma dermoide kistike*, e cila shpreh diferencimin ne linjen ektodermike, me prodhim te nje neoplazie kistike, te veshur me epitel shumeshtresor, qe permbane dhe floke, gjenderra yndyrore e struktura dhembbi.

Nje tjetër neoplazi e shpeshte e ketij grupi eshte karcinoma embrionale e testikut, me origjine nga mbetjet e qelizave embrionale ne testikul. Kjo neoplazi shfaqet ne moshë te reja dhe eshte teper malinje.

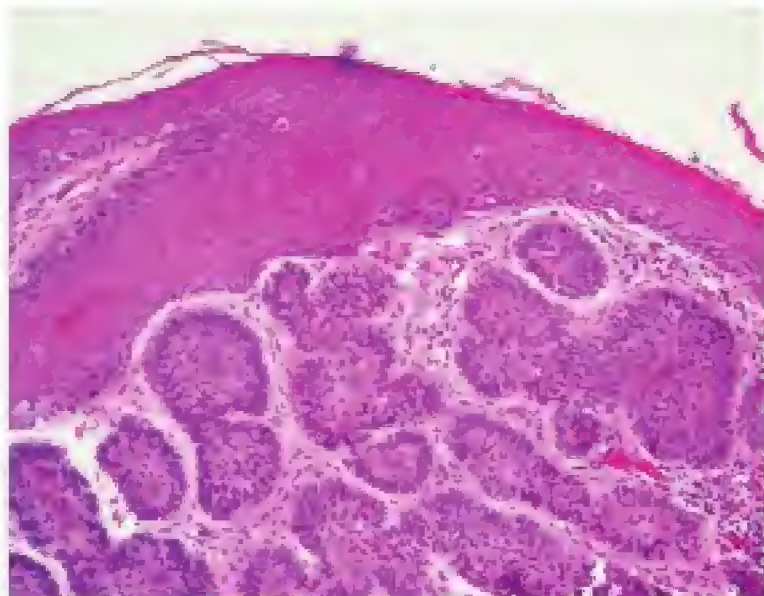


Fig. 8.12. Carcinoma bazoqelizore.

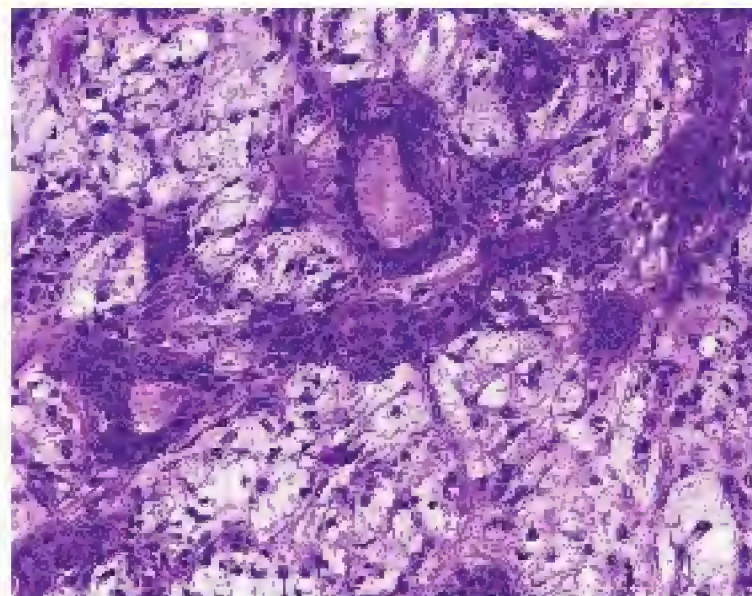


Fig. 8.13. Tumor i perzier.

Theksojme se sjellja, rritja, ecuria natyrale dhe pasojat klinike te neoplazise varen dhe nga stroma. Kesisoj, neoplazia per t'u rritur ka nevoje per nje shtrat vaskular te zhvilluar, te krijoj komunikim ndermjet qelizave neoplazike me qelizat stromale, te cilat ndikojne ne rritjen e zhvillimin e neoplazise. Ne disa neoplazi, perberesi stromal eshte i paket, ndersa parenkima e bolleshme e per rrjedhoje masa neoplazike eshte e bute, ndersa ne disa te tjera, stroma mbushet me kolagen dhe kjo dukuri eshte emertuar *desmoplazia*, qe shprehet me fortesim te mases neoplazike (schiros), siç shihet ne sarkomen skiroze te stomakut).

Kjo nomenklature, na lejon t'i perkufizojme dhe t'i emertojme neoplazite me komune, por ne praktiken klinike rezulton, se keto kritere jane zbatuar dhe ne



menyre jo korrekte. Kështu p.sh karcinoma e qelizave hepatike, jo rrallë emërtohet “hepatoma” si të ishte neoplazi beninje, ndërsa në fakt ky term i pafajshëm maskon natyrën malinje të neoplazisë. Sipas nomenklaturës, është korrekte që kjo neoplazi të emërtohet karcinoma hepatoqelizore. Në mënyrë analoge themi për emërtimin seminomes etj.

Në praktiken mjekësore ndodh edhe e kundërta, si rasti i disa dëmtimeve komune, që emërtohen gabimisht si të ishin neoplazi, p.sh *hamartomat*. Në keto raste kemi një diferencim aberrant, që mund të zhvillojë një masë qelizore ose një ind të disorganizuar, por që është i pjekur dhe i specializuar. Hamartoma e mushkerive (Fig. 8. 15), përfaqëson një defekt sasior në ndërtimin e indit pulmonar, ku formon sasi të mëdha vazash gjaku, të mbledhura në një nyjë, të cilat me kalimin e kohës, mund të perfundojnë në zhvillimin e një hemangiome, madje të shnderrohet dhe në angiosarkoma.

Në raste dizontogeneze, mund të ndodhi zhvillimi i tepert i një indi, në vend të pazakonshtëm, çka shpreh një “gabim hapsinor” të zhvillimit të organit. Kjo lloj dizontogeneze emërtohet *koristoma*. Mund të jete në formën e një shpenetke të vogël dhe të tepert në divertikulin e Meckel, ose si copë testikuli në peritoneo. Keto ishuj indorë ektopikë, mund të perfundojnë në zhvillim neoplazie malinje e pikerisht për origjinën që kanë, janë emërtuar koristoblastoma.

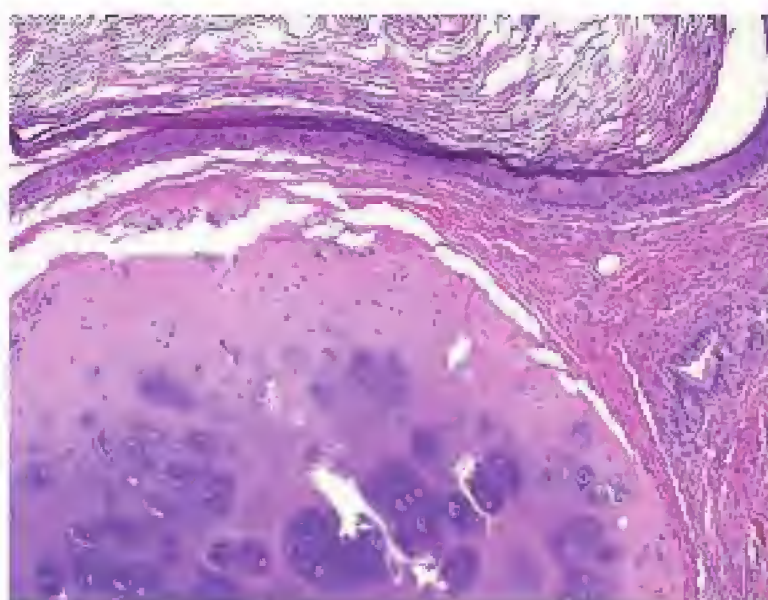


Fig. 8. 14. Teratoma.

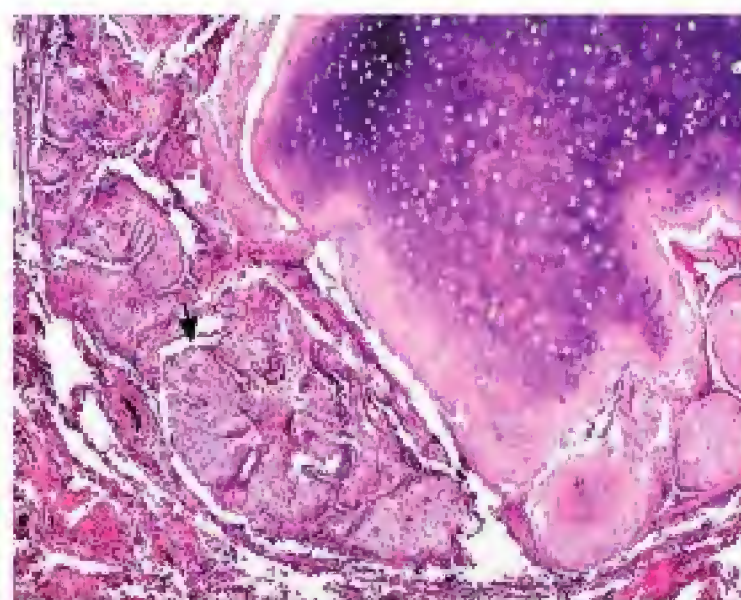


Fig. 8. 15. Hamartoma e mushkerise.

Në disa raste, është konstatuar se disa mbeturina indesh, që nuk arrijnë të zhvillohen gjatë jetës embrionale, mbeten të ndrymë në brendësi të indit të pjezur edhe pas lindjes. Keto “gabime kohore” të zhvillimit të organit, ndodh të shnderrohen në neoplazi, madje që në periudhën e hershme të jetës. Një ndër neoplazite, me origjinë nga mbetjet e indeve embrionale, pikerisht nga strukturat e xhepit të Rathke, është kraniofaringeoma, një neoplazi intrakranike.

#### 8. 1. 4. Epidemiologjia e neoplazive.

Incidenca e neoplazive është në rritje dramatike dhe e shprehur me vdekshmëri të lartë. Problematikat komplekse mjekësore e sociale që shtrijne sot neoplazite, duket në nivelin e lartë të frekuencës (1 rast në 4 - 5 banorë) dhe me vdekshmëri të lartë, që përfaqëson 20 - 25 % të gjitha vdekjeve në botë.

**Incidenca.** Sot në botë diagnostikohen mbi 11 milion raste të reja me neoplazi dhe vdesin 7 milion të sëmurë në vit. Njohja e incidencës të neoplazive në popullatën e një vendi, është objekt jo vetëm i onkologëve dhe i morfologëve, por dhe i operatorëve të shëndetit publik, të cilët në zbatim të programeve të koordinuara të luftës kundër tumoreve dhe të regjistrimit të tumoreve, ngrejne në nivel shkencor informacionin, ballafaqojnë incidencën e neoplazive, vlerësojnë mbi-



jetesen e te semureve, kryejne studime epidemiologjike dhe organizojne luften kunder ketyre semundjeve problematike. Kjo strategji bazohet ne disa kriteret:

- Krijimi i regjistrit te neoplazive ndihmon te kontrollohet rreth 10 % e popullates se pergjitheshme te nje vendi, e mjaftueshme kjo per te prezantuar realitetin epidemiologjik te neoplazive.

- Incidenca llogaritet ne baze te numurit total te neoplazive dhe te shperndarjes se tyre sipas vendeve, strukture se popullates dhe preferencave sipas grupmoshave, seksit, profesionit dhe vendbanimit.

- Llogaritja e raportit incidenca-vdekshmëria (sipas seksit, moshes, profesionit), ne zonen ku eshte mbajtur regjistri i tumoreve dhe ballafaqimi i rezultateve me te dhenat e bankes te neoplazive te OBSH.

- Ndertimi i kurbes te mbijeteses te semureve me neoplazi.

- Incidenca, mbijetesa dhe vdekshmëria, jane tre tregues madhor, qe percaktojne rezultatet e luftes kunder neoplazive. Mbijetesa e te semureve eshte me e gjate kur ulet vdekshmëria dhe pse incidenca mund te jete e larte.

- Neoplazite ne pergjithesi, sidomos disa tipa, jane te lidhura me seksin, kane shperndarje ne grupe etnike, pra jane te lidhur me konstitucionin genik, me mjedisin gjeografik, me nivelin e qyteterimit, me stilin e jeteses, me kushte e mjedisit te punes e te jeteses, me nivelin e ndotjes se ambientit etj.

Treguesit e vdekshmërisë sipas grup moshave, per tipa te ndryshem neoplazie malinje kane pesuar ndryshme te dukeshme ne vitet e fundit. Ne se i referohemi 50 viteve te kaluara, rezulton se, ne pergjithesi vdekjet nga keto semundje jane shtuar ne meshkuj, por jane pakesuar lehtesisht ne femra.

Rritja e vdekjeve ne meshkuj i dedikohet shtimit te rasteve me kancere te mushkerive, megjithese kjo neoplazi ne dekadën e fundit po peson rritje te vazhdueshme dhe ne femrat duhanxhije. Pakesimi i rasteve te vdekjeve te pergjitheshme ne femra lidhet me uljen e rasteve me kancer te mitres dhe te kancereve te qafes se mitres, arritje qe i dedikohen screening onkologjik, pra te diagnozes se hereshme me strishiot vaginale sipas teknikes se Papanikolau (Pap-test).

Ulja e rasteve me neoplazi te stomakut dhe te zorreve lidhet me permiresimin e cilesise te prodhimeve ushqimore, shmangies te disa kancerogeneve alimentar, respektimit te djetave te ekuilibruara, qe ka çuar ne rritje te cilesise se ushqyeshmerise te popullates. Ndryshe qendron situata me kanceret e melçise, te cilet pas nje ulje te ndjeshme deri ne vitin 1970, me pas kane pesuar rritje te incidences, madje jane dyfishuar ne 30 vitet e fundit.

**Preferenca organore e neoplazive.** Ne se do te ndertonim shkallen e shperndarjes se neoplazive per te dy sekset dhe sipas sistemeve organore, apo preferences te zhvillimit ne organe te vecanta, do te rezultojte se sot, ne vendin e pare jane neoplazite e mushkerive (28, 5 %), te ndjekura nga neoplazite e prostates (20, 3 %), neoplazite e gjirit dhe te mitres (15 %), neoplazite e kolonit e rektumit (12 %) etj. Keta neoplazi perfaqesojne pesë big-killers, ata qe munden te vrasin me shume njerezimin. Mbi 60 % e incidences te neoplazive ne meshkuj, lidhet me neoplazite e mushkerive, prostates, kolonit e rektumit, veshikes urinare e stomakut. Ne femrat, neoplazite me te shpeshta jane te gjirit, te mushkerive, te zorreve, ndersa ato te mitres e te vezoreve, perfaqesojne me pak se 10 % te incidences totale.

**Prirjet e shpeshtësisë të neoplazive.** Duke analizuar frekuencen e neoplazive ne kohe dhe duke i krahasuar treguesit, rezulton se disa neoplazi jane pakesuar, te tjerat kane mbetur stacionare, por nje kategori manifeston dhe rritje te incidences. Ne pergjithesi jane pakesuar neoplazite e hapsires se gojes, te faringut e te stomakut ne meshkuj dhe neoplazite e ezofagut, te mitres, te vijave urinare e te



tiroides ne femra. Përndryshe, është konstatuar një prirje e rritjes absolute të numrit të rasteve me neoplazi të mushkerive, të pankreasit, të veshkave, të sistemit nervor qendror, të organeve hemopoetike në të dy seksin dhe të ovareve. Një grup neoplazish mbetet stacionare, si karcinomat e ezofagut, të vijave urinare, të tiroides (në meshkuj).

**Influenca e seksit.** Këtu nuk bëhet fjalë për shpeshësinë e neoplazive të lidhura me organet riprodhimit dhe ato gjendore, por të një preference të dukshme të disa neoplazive për meshkujt ose femrat. Me pak përjashtime, meshkujt preken nga neoplazite më shumë se sa femrat.

Neoplazite të mushkerive dhe neoplazite të rrugëve të sipërme respiratore prekin më shpesh meshkujt (10 %) se sa femrat (2 %). Në femrat është konstatuar mbizotërimi i karcinomave të gjirit (32 %), melanomat të neoplazite të kolonit të rektumit (14 %). Neoplazite të tjera nuk kanë ndryshim në raport me seksin, përkundrazi kanë shpërndarje përafërsisht të barabarta.

Kjo sëmundshmëri, reflektohet dhe në treguesit e vdekshmërisë. Kanceret e mushkerive përfaqësojnë 23 - 35 % të vdekjeve në meshkuj dhe 18 % në femrat, kanceri kolonorektal 12 % në meshkuj dhe 15 % në femra, kanceri i gjirit përben 18 % të vdekjeve në femra, aq sa kanceri i mushkerive.

**Mosha.** Të gjithë treguesit statistikor flasin për shtimin e rasteve të neoplazive me rritjen e moshës, çka shprehet me vdekshmëri më të lartë në grup moshat 55 - 75 vjeç, ndërsa nën e mbi këto kufij rëkishtja e neoplazive është më e ulët. Shtimi i rasteve të neoplazive me rritjen e moshës shpjegohet me mutacionet somatike që pesojnë të moshuarit. Një faktor tjetër mund të jetë ulja e imunitetit në të moshuarit. Pavarësisht se shpeshësia më e madhe e neoplazive është në adultet, në planin social e shëndetësor duhet të vlerësojmë faktin se neoplazite nuk janë aq të rralla në fëmijet nën 15 vjeç, ku përfaqësojnë 10 % të rasteve në përgjithësi.

**Shpërndarja gjeografike dhe etnike.** Koncepti i patologjisë onkologjike gjeografike dhe etnike, vitet e fundit është modifikuar thellësisht. Është bërë opinion i përgjithshëm, që ndryshimet e neoplazive në raport me mjedisin gjeografik e përkatësinë etnike (dikur quheshin "racore"), më shumë se nga faktorët genetikë, influencohen nga faktorët mjedisorë. Shumica e neoplazive janë shpërndarë në mënyrë uniforme nëpër botë dhe vetëm disa prej tyre rezultojnë me incidence të shtuar në zona të caktuara gjeografike dhe më të rralla në zona të tjera. Kështu rezultoi se në USA, janë më të shpeshta neoplazite të prostatës (20,3 %), karcinomat bronkopulmonare (20 %) dhe karcinomat e gjirit (28,1 %), ndërsa, në Japoni shihet incidence e lartë e karcinomave të stomakut. Po kështu mund të themi se karcinoma e ezofagut është e shpeshtë në Kinë, Iran, Afganistan, Porto Riko, Tajlandë etj, ndërsa karcinomat e organeve gjendore të femrave, janë më të shpeshta në vendet Afrikane, limfoma e Burkitt (virusi Epstein Barr) ndeshet më shpesh në zonën e Afrikës Mesdhetare etj.

Këto karakteristika në shpërndarjen gjeografike të neoplazive janë një tregues me vlerë, që orientojnë thellimin e studimeve shkencore në kërkim të shkaqeve dhe të identifikimit të disa faktorëve rrezikues të veçantë, që ndërhyjnë në zhvillimin e neoplazive në popullatën e këtyre zonave, kështu që duke i njohur, mund të ndërhyhet për eliminimin e tyre e kështu në parandalimin e neoplazive.

**Faktorët mjedisorë dhe social.** Është fakt, se përafërsisht të gjithë autorët insistojnë për rol të mjedisit në genezën e neoplazive. Nuk duhet të harrojmë se ekzistojnë disa kufij, që incidenca e neoplazive të varet nga ndërhyrja e faktorëve mjedisorë. Këto faktorë të përgjithshëm janë të lidhur me mjedisin ku njeriu jeton e punon, por dhe nga zakonet e kultura personale (përdorimi i tepruar i duhanit,



alkoolit, i drogave etj), niveli i jetes, raporti i individit ose i kolektivit me faktore ndotes te mjedisit etj.

Njohja e disa lendeve me efekte onkogene te pranishem ne mjedis, luan rol thelbesor ne prandalimin paresor te neoplazive, qe mund te çojë ne reduktim te incidences, kur merren masa per eliminimin e tyre. Kesisoj mund te kujtojmë se pas konstatimit te epidemiologut R. Doll se tymi i duhanit eshte faktor kancerogjen, i madhi Fischer deklaroi: "*Doll zbuloi jo vetem shkakun e neoplazive te mushkerive, por ofroj dhe mjetin per parandalimin*". Shembull paradigmatic i rolit social ne parandalimin e tumoreve, eshte eksperiencia e USA, ku pas nje lufte te gjate e intensive kunder pirjes se duhanit, u arrit te pakesohet 23 % numeri i duhanxhinjeve dhe brenda 10 vjeçarit te pare te fushates antitabagisem, studimet epidemiologjike treguan ulje te dukeshme (8-10 %) te incidences dhe te vdekshmerise nga neoplazite bronkopulmonare ne popullaten e ketij vendi.

Arritje te ngjashme jane garantuar edhe kur u moren masa energjike parandaluese per te shmangur ndotjen e mjedisit nga azbesti, çka ndikoi ne ulje te rasteve me mezotelioma.

Roli i faktoreve mjedisor dhe social ne rastisjen e neoplazive, behet bindes ne se trajtojmë faktin e emigrimit te grupe popullate ne vende te tjera. Japonezet qe emigruan ne Kaliforni, fillimisht kishin incidence te neoplazive te njejte me ate te vendit te origjines, ndersa gjeneracionet e reja, qe lindin dhe u rriten ne Kaliforni, aktualisht kane incidence te ngjashme me ate te popullates amerikane.

## 8.2 . HISTORIA NATYRALE E NEOPLAZIVE.

Historia natyrale e neoplazive, ndikohet nga nderveprimi antagonist dhe synergist i dy dukurive: a. proliferimi i çfrenuar, menyra per te invaduar dhe per t'u perhapur ne organe te tjera; b. kompleksi i reaksioneve te pergjigjes lokale dhe sistemike kunder ketij formacioni te pazakonshem, ne nje menyre dhe i huaj per organizmin.

Neoplazia nuk eshte vetem nje nocion morfologjik, qe permbledh nje "mase te huaj", apo nje "formacion te ri qelizash anormale", perkundrazi zhvillimi i saj si proces patologjik ka kuptim te gjere, qe perfshine bashkesine e dukurive morfologjike, imunologjike, genike, biokimike, endokrinologjike, te cilet e shoqerojne neoplazine gjate ecurise se saj natyrale. Ky opinion vertetohet ne studimet e kryera ne neoplazite e krijuara ne modele eksperimentale ne kafshe, por dhe nga vrojtimi i ecurise natyrale te neoplazise humane. Neoplazia kalon ne disa faza:

- *Nisma fillestare*, eshte teper e shpejte, tinezare, pothuajse e pa identifikushme, eshte nje proces i çastit, nje aksion i rufeshem e i pakthyeshem, i krijuar nga shkaktari i rastit, qe vepron dhe e modifikon DNA qelizore.

- *Promocioni (nxitja)*, zhvillohet ngadale, eshte i perseritshem, por dhe i rikthyeshem, mund te jete i influencuar, ose dhe i modeluar nga nje numer faktoresh ambientale dhe lokale.

- *Progresimi*, pergjithesisht fillon ngadale, por me pas hyne ne faza te tjera me vazhdimesi intensive, qe çojne ne rritjen e permasave te neoplazise. Ne themel te progresimit eshte kompleksi i modifikimeve sasiore e cilesore te qelizes, qe jane te qendrueshme, te trashagueshme nga qeliza ne qelize dhe te pakthyeshme, qe shprehin tiparet e neoplazise ne rritje. Progresimi nuk ndalon kur qelizat arrijne malinjitetin morfologjik, cilesi kjo qe percillet ne vazhdimesi ne te gjitha gjeneracionet e qelizave bija. Kur neoplazia arrihet kete stad, ndodh i ashtuquajturi kapercim thelbesor i funksioneve qelizore, qe do te shprehet me *trasformimin*, qe perkon me zhvillimin e malinjitetit qelizor.



### 8.2.1. Gjendja e indit para shfaqies së neoplazisë.

Ne shume raste, neoplazite e marrin origjinen ne inde klinikisht normale, por ekzistojne dhe raste te tjera (10 – 20 %), ku verifikohet prania e disa proceseve patologjike, te cilat zoterojne mundesi me te madhe te zhvillojne nje neoplazie malinje, ne krahasim me ato qe nisin ne indet normale. Keto gjendje jane quajtur status ose sindrome paraneoplazike dhe mund te jene me origjine hereditare ose te fituara. Prania e gjendjeve prekancerogene eshte verifikuar ne rreth 15 % e te semureve me neoplazi malinje ne faza te avancuara. Ne disa raste ndodh, qe sindroma paraneoplazike te shfaqet si shenja e pare e nje neoplazie te fshehte dhe me dimensione te vogla. Format me te sheshta te gjendjeve preneoplazike jane:

**Sindromet paraneoplazike hereditare**, perfaqesojne nje grup procesesh patologjike te bashkelindura, si polipoza kolorektale, neurofibromatoza, xeroderma pigmentosum, akantoza nigrikans (50 % e rasteve me moshe mbi 35 vjeç shoqerohen me neoplazi malinje), sindroma e Bloom, sindroma e Fanconi dhe disa sindrome te imunodeficiences hereditare.

**Sindromet paraneoplazike te fituar**, permbledhin disa patologji me natyra te ndryshme, te cilat gjate ecurine se tyre nderlikohen me zhvillimin e neoplazive. Sindromet paraneoplazike me te shpeshta jane:

- *procese inflamatore dhe iritative kronike*: diskeratoza, displazia, metaplazia e epiteleve veshes te lekures, te mukozave, leukoplakia, radiodermitet, cikatricet e vjetra, sidomos ato te zhvilluara pas djegieve.

- *semundje metabolike dhe defiqitet enzimatike*: cirroza hepatike, anemite ferriprive, osteoartropatia hipertrofike, osteiti deformans, sindroma e gishtave si shkopinj tamburi.

- *semundje endokrine*: mastopatia fibrokistike e gjirit, hiperplazia e endometrit, hiperplazia e prostates, karcinoidi, hipertiroidizmi, hypernatremia, hyperkalcemia me origjine endokrine, qelizat e sistemit APUD (neoplazit me origjine nga keto qeliza emertohen apudoma) etj.

- *neuromiopatite*: neuropatia periferike, degjenerimi i kores cerebellare, polimiopatite etj

- *demtinet kronike vaskulare*, tromboflebiti migrues (sindroma e Trousseau), sindroma e koagulimit intravaskular te diseminuar (KID), endokarditi trombotik jo bakterial etj.

Sindromet paraneoplazike, nga nje here japin indikacione te rendesishme per te individualizuar nje neoplazi te padiagnostikuar, por mund te jene shprehje e nje neoplazie, si p.sh displazite e epitelit. Disa sindrome paraneoplazike mund te çojne ne vdekjen e te semurit, si ndodh me sindromen e koagulimit intravaskular te diseminuar, nje nderlikim i shpeshte ne neoplazite malinje te perhapura.

### 8.2.2. Aspekte biologjike e kinetike të proliferimit të qelizave neoplazike.

Biologjia e rritjes neoplazike si per format malinje dhe ato beninje, ose perndryshe historia natyrale e neoplazive ndahet ne kater faza:

1. modifikimi malinj i qelizes se goditur (qeliza tabelë), qe emertohet transformimi qelizor;
2. rritja, proliferimi i qelizave te transformuara;
3. invazioni lokal;
4. metastazat ne distance.

Ecuria e neoplazise malinje ne keto faza, ndikoheet dhe nga mekanizmat molekulare, te cilat shprehin dhe diferencat, qe ekzistojne ndermjet neoplazive beninje me ato malinje, te cilat bazohen ne kriteret e diferencimit dhe anaplazise, ne indeksin e rritjes dhe ne invazionin lokal e metastazat.



**Mekanizmi i transformimit** te nje qelize ne qelize normale ne neoplazike, lidhet me demtimin e genomes nga agjentet kancerogene, ose me rralle zhvillohet me mekanizma e transmetimit herditar te difektit te genomes. Veprimi i agjenteve demtues, zakonisht shkakton vdekje te qelizes, por ne disa rathana, shkakton transformim neoplazik saj, por qe te ndodhi kjo, duhet qe kancerogeni te veproje mbi DNA dhe te krijoj pasojat e me poshteme:

- Te preki gene me funksione te posaçme si onkogenet, genet supresore dhe genet e apoptozes ose disa gene ne grup.
- Demtimi i DNA nuk duhet te riparohet, pra te priset sistemi mbrojtës i qelizes, qe impenjohet ne riparimin e demtimit dhe kur nuk arrine ta meremetoj DNA, atehere qeliza eliminohet me apoptoze.
- Demtimi i krijuar duhet t'i transmetohet qelizave bija.

Qeliza neoplazike, i nenshtrohen nje ndryshimi te pakthyeshem e perfundimtar, te shprehur me proliferim rebel e te pakontrolluar, aftesi keto qe i transmetohen te gjitha gjeneracioneve qelizore pasardhese, te cilat proliferojne me te njejtin ritëm e me te njejten menyre dhe ne mungese te shkaktarit qe e ka ndezur dhe ndryshuar fillimisht qelizen.

Transformimi neoplazik ne nje qelize ose ne grupe qelizash, nepermjet proliferimit te vazhdueshem, krijon nje linje qelizore, qe e ruan te paprekur hereditetin genik te ndryshuar. Kur neoplazia solide zbulohet klinikisht, ajo e ka plotesuar ne pjesen me te madhe ciklin e vet jetesor dhe gjeneracionet e reja qelizore, e permbajne klonin qelizor deshendent.

Neoplazite jane monoklonale, çka do te thote se qelizat bija rrjedhin nga nje tip qelize nënë, por ka dhe neoplazi, qe konsidrohen poliklonale, pra rrjedhin nga shume qeliza e per rrjedhoje, perbehet nga klone te ndryshme qelizore, ku secili shpreh individualitet ne potencialin e vet riprodhues. Kjo perberje provohet ne metastazat dhe ne ndjeshmerine e neoplazise ndaj mjekimit me antikancerogene. Heterogeniteti biologjik i neoplazive spiegethet me faktin se formula klonale e nje neoplazie nuk eshte fikse dhe e pandryshueshme. Ne ecurine e saj natyrale, neoplazia mund t'i nenshtrohet "evolucionit klonal" spontan, ose te provokuar p.sh nga medikamente antiblastike, qe çojne ne krijimin e kloneve te reja qelizore, qe shprehin tipare te reja citologjike.

Kur flitet per ritjen neoplazike, te krijohet ideja se ritmi i larte i proliferimit te qelizave neoplazike shprehet dhe me nje ndarje jo normale. Ne fakt nuk ndodh keshtu. Qelizat neoplazike, ndahen duke respektuar kater fazat e ciklit qelizor, ashtu si qelizat normale, por me nje veçori dalluese, disa faza te ciklit qelizor zgjaten ne kohe, te tjerat shkurtohen, madje ndryshojne nga qeliza ne qelize. Pra jo te gjitha qelizat ndahen me te njejtin ritëm.

Eshte llogaritur se koha e dyfishimit te qelizave neoplazike (replikimi) ndryshon sipas tipit te neoplazise, kesisoj ne karcinomen e gjirit duhen mezatarisht 55 dite, per karcinomen e kolonit 13, 3 dite, per karcinomat e mushkerise 8, 9 dite, per karcinomat e endometrit 12, 7 dite, per karcinomat e stomakut 9 dite, ndersa ne limfomat 1, 9 dite etj.

Faza G1 zgjat me shume, madje ne fillimin e kesaj faze qelizat konsiderohen jasht ciklit, pasi nuk hyjne ne aktivitet replikativ. Qelizat neoplazike ne fazen G0, mund te rekrutohen dhe te kapercejne direkt ne fazen S, por mund te mbeten perfundimisht ne status qetesie (faza G0), si ndodh me neoplazite e diferencuara.

Studimi i replikimit te qelizave neoplazike, ka treguar se ndodhen ne faza te ndryshme te ciklit qelizor dhe ky fenomen i emertuar *asinkronia e ndarjes qelizore*, shpreh gjendjen heterogene te perberjes qelizore te mases neoplazike, ku



disa qeliza janë në fazën G1, shumica në fazën S (20 - 30 %) e të tjerat në fazën e mitozes, por shumë janë dhe në fazën G0.

Një ind neoplazik që rritet në vazhdimësi, ka popullatë qelizore të përbërë nga grupe të ndryshme qelizash që janë:

- *grupi i qelizave proliferative*, përfaqëson popullatën qelizore, që ndahet në mënyrë të vazhdueshme, duke kaluar nga një mitozë të tjetër dhe që karakterizohet nga një fazë G1 e shkurtër. Në përbërje të këtij grupi, bëjnë pjesë qelizat me aftësi metastazuese dhe antigenike.

- *grupi i qelizave jo proliferative*, përfaqësohet nga qeliza me kapacitet proliferativ të kufizuar, nga të cilat, një nëngrup i tyre, pasi hyjnë në fazën G1 të zgjatuar, e braktis popullatën proliferative dhe vdesin me procesin e apoptozes, ose me nekroze iskemike, ose toksike. Nëngrupi i dytë i qelizave jo proliferative, pasi ka kryer disa ndarje, del nga cikli qelizor dhe diferencëhet, duke humbur aftësinë autorigjenerative, ndërsa nëngrupi i tretë kthehen në fazën G0.

- *grupi i qelizave "reserve"*, përfaqësohet nga qelizat neoplazike të fazës G0, që kanë braktisur për një periudhë kohe ciklin qelizor dhe qëndrojnë në qetësi, ose në gjendje të përgjithshme (rezerve), duke pritur rrethana të përsëritshme për të aktivizuar. Këto qeliza zgjohen, kur reduktohen dimensionet e popullatës proliferative të neoplazisë, p.sh. nga heqja kirurgjikale e neoplazisë, qelizat mbeteshin të nxiten e rifillojnë ciklin riprodhues, duke riformuar aktivisht masën neoplazike.

- *grupi i qelizave staminale neoplazike*, janë qelizat që nisin neoplazinë (Tumour Initiating Cells, T-CI). Për herë të parë këto qeliza janë gjetur në karcinomen e gjirit, ku përbëjnë rreth 2 % të popullatës qelizore të kësaj karcinome dhe 0,1 – 1 % të qelizave në leuçemine mieloidë akute. Qelizat T-CI, për të ruajtur aftësitë veteripërteritese, kërkojnë shprehjen e genit BMI-1, i cili bllokon frenuesit e ciklit qelizor p16INK4a e p14ARF. Këto qeliza, në leuçemite, janë tabela fillestar të transformimit dhe pse kanë shpejtësi replikuese të vogël.

### 8.2.3. Faktori bujtës që influencon në rritjen e neoplazisë.

Ekzistojnë dhe faktore të tjera, që ndikojnë në përshtatimin, ose ngadalsimin e rritjes së neoplazisë. Një faktor i rëndësishëm është furnizimi me gjak të neoplazisë. Folkman, ka vërtetuar se qelizat neoplazike në kulturë, mund të rriten në mungesë të vaskularizimit, deri sa të formojnë një me diametër 1-2 mm dhe nëse këto formacione transplantohen në inde dhe shoqërohen me zhvillim rrjeti vaskular, atëherë marrin një nxitje të re e rriten me ritme të shpejta. Ndikimi i vaskularizimit në rritjen e neoplazisë, vërtetohet dhe in vivo. Dihet se nekroza ndodh zakonisht në neoplazite solide, në zona që ndodhen larg mbi 1 – 2 mm nga vazat e gjakut, çka përfaqëson kufirin, që lejon oksigjenin dhe furnizimin me elemente ushqyese të gjakut, që kërkojnë qelizat neoplazike.

Vaskularizimi i neoplazisë ka efekt të dyfishtë: a. shpërndanë oksigjenin dhe lëndet ushqyese; b. qelizat endoteliale të neoformuara, duke sekretuar faktorët polipeptidik të rritjes (faktor i rritjes i ngjashëm me insulinën dhe PDGF), nxisin rritjen e qelizave neoplazike fqinje. Nga këto të dhëna, lind natyrshëm pyetja: çfarë ndodh gjatë rritjes, që neoplazia të vaskularizohet në mënyrë të përshtatshme? Është vërtetuar se këto vaza gjakut, janë të prodhuara nga vetë neoplazia. Folkman sugjeron se, qelizat neoplazike sekretojnë faktorin angiogenik (VEGF), që nxit proliferimin e qelizave endoteliale dhe vepron në formimin e kapilareve në brendësi të neoplazisë. Angiogeneza e neoplazisë zhvillohet nga rekrutimi i pararendesve të qelizave endoteliale ose nga sythimi i kapilareve ekzistues, në të njëjtën mënyrë si në angiogenezën fiziologjike. Vazat e gjakut në neoplazi rriten në mënyrë të vazhdueshme, kanë përte të përkueshëm, janë të përdredhura, të



çrregullta dhe me te gjera se sa vazat normale. Pershkueshmeria e neovazave i dedikohet prodhimit te larte te VEGF. Ky faktor nuk eshte vetem me prejardhje nga qelizat neoplazike, pasi i perket nje familjeje faktoresh te rritjes, i kudo-ndodhur ne inde dhe i afte te lidhi heparinen. Mekanizmi e formimit te vazave ne neoplazite, kane sugjeruar mjekimin e ketyre semundjeve, duke perdorur medikamente, qe shkaterrojne sistemin e brishte vaskular te neoplazise ne rritje.

Studimet kane treguar se angiogeneza tumorale eshte e kontrolluar nga raporti ndermjet faktoreve, qe nxisin angiogenezen dhe faktoreve frenues te saj. Faktoret angiogenetik jane prodhime i qelizave neoplazike dhe i qelizave inflamatore, qe infiltrojne stromen tumorale. Njihen rreth 12 faktor angiogenike qe shoqerojne neoplazite, por me te fuqishmit jane VEGF, faktori Delta-4 (u zbulua ne 2006), faktori i rritjes te fibroblasteve (BFGF – Basic Fibroblast Growth Factor), TGF- $\alpha$  (faktori i rritjes tumorit), dhe  $\beta$  EGF, qe jane te pranishme ne serumin dhe ne urinen e te semureve me neoplazi.

Shume neoplazi humane, ne fazat e para nuk e zhvillojne angiogenenzen, por rrine ne heshtje me muaj e vite, por me pas, disa qeliza neoplazike fitojne fenotipin angiogenik dhe nxisin formimin e vazave. Mekanizmi i sakte i ketij fenomeni ende nuk njihet mire, por sugjerohet se mund te lidhet me shtimin e faktoreve angiogenik ose me humbjen e faktoreve frenues te angiogenezes. Ne grupin e faktoreve frenuesve bejne pjese trombospodina -1, grupi i perbere nga angio-statina (çlirohet nga proteoliza e plazminogenit), endostatina dhe tumstatina, qe prodhohen nga tretja e kolagenit.

Eshte verifikuar, se gen-proteina p53 normale (wild forme) e frenon angiogenezen, duke nxitur sintezen e molekulave antiangiogenike te trombospodines-1, dhe duke çrregulluar prodhimin e VEGF e te HIF-1 (faktori qe nxitet nga hipoksia dhe qe nxit transkriptimin e VEGF). Geni p53, kur peson mutacione te dy alleleve, inaktivizohet, per rrjedhoje ulet niveli i trombospodines-1 dhe rritet niveli i VEGF dhe i HIF-1, duke e spostuar ekuilibrin ne favor te faktoreve angiogenik. Proçesi i angiogenezes, ka rol dhe ne zhvillimin e metastazave. Sa me e vaskularizuar neoplazia malinje, aq me te shpeshta jane metastazat.

Faktore te tjere qe ndikjone ne rritjen e neoplazise, sidomos ne format malinje jane hormonet, kryesisht ato qe rrjedhin nga inde, qe jane ne shinjester nga hormonet, si p.sh neopazite e zhvilluara ne gjenderren e gjirit, ne miter, ne endometer, ne vezore, ne prostate, ne testikujt etj. Si qelizat normale te ketyre organeve ashtu dhe qelizat neoplazike, kane receptore specifike per steroidet, e kesisoj karcinoma e gjirit rritet me shpejt ne periudhen e shtatzanise, ose kur perdoren ne mjekim hormone dhe e kunderta, perdorimi i medikamenteve antiestrogene, dhe mosha e klimaksit ndikojne ne ngadalsimin e ritmeve te rritjes te neoplazise.

### 8. 3. BIOLOGJIA E RITJES TË NEOPLAZIVE BENINJE E MALINJE.

Ne indet e organizmit te njeriut, mund te lindin dhe te zhvillohen nje numer i madh neoplazishe, qe ndryshojne ndermjet tyre nga karakteristikat histiogenike, nga atributet morfologjike, nga sjelljet biologjike, menytrat e manifestimit klinik, ndjeshmeria ndaj mjekimit dhe nga pasojat, qe krijojne per shendetin dhe jeten e te semurit. Nje neoplazi beninje diferencohet nga neoplazia malinje, por nga nje here eshte e veshtire te klasifikohet. Mund te ndodhi, qe disa karakteristika te orientojne per natyren beninje, ndersa disa te tjera sugjerojne per nga malinjiteti.

Me gjithë sigurine ne venien e diagnozes morfologjike te fenotipit neoplazik, ende nuk jemi ne gjendje te parathemi me siguri ecuarine klinike, apo te parashikojme sjelljet biologjike, pasi ndodh qe nje sjellje beninje, mund te maskoje dhe



nje neoplazi malinje. Ne kete konfuzion dhe me keto medyshje, diferencimi i neoplazise beninje nga neoplazia malinje, bazohet kryesisht ne kriteret morfologjike, madje mund te japin dhe sugjerime te vlefeshme mbi sjelljen kliniko-biologjike te neoplazise. Ky kompleksitet problemesh, eshte i kushtezuar nga tiparet morfologjike te neoplazise dhe qe do t'i trajtojmë ne vazhdim.

### 8.3.1. Atipizmi.

Veçoria morfologjike, qe evidenton neoplazite ne pergjithesi eshte atipizmi, qe shpreh te gjitha ndryshimet, qe karakterizojne indin neoplazik dhe qe e diferencojne nga indi normal dhe njekohesisht e diferencon nje neoplazi beninje nga nje neoplazi malinje. Atipizmi i neoplazise perfshine atipizmin indor dhe atipizmin qelizor.

#### Atipizmi indor.

Organet dhe indet normale te organizmit, kane nje ndertim tipik e te qendrueshem, i perfaqesuar me raporte sasiore te percaktuara ndermjet parenkimes dhe stromes, ne orientimin struktural dhe raportet hapsinore te qelizave, me formimin e njesive anatomofunksionale, qe krijojne arkitekturen e indit dhe organit.

Neoplazite ndertohen nga parenkima dhe stroma, por pjesmarrja e tyre ndryshon nga ajo e indit normal. Rritja e neoplasite beninje nuk respekton arkitekturen normale, si p.sh. adenoma e stomakut, nuk zhvillohet si veshja epiteliiale normale, por rritet ne trajten e nje mase nodulare e formuar nga komplekset gjenderrore, qe proliferojne ne menyre te crrregullt e te disorganizuara. Stroma vaskulokonjuktivale mund te jete pak e shprehur, por edhe evidente, madje ne shume neoplazi eshte e varfer ne vaza gjaku, çka favorizon zhvillimin e nekrozave.

Neoplazite malinje bejne rritje anormale, me nje heterogenitet te shprehur, me atipizem indor te theksuar, ku elementi parenkimal eshte abundant, me arkitekture anarkike e te dizorganizuar. Nga ky atipizem indor, neoplazite malinje shprehën ne disa forma rritje jonormale makroskopike si:

- nodulare, vendoset ne thellesi te indit e fiksuar me strukturat per rreth;
- kistike, kur ne brendesi te neoplazise zhvillohen nje ose disa struktura kistike;
- vegjetante, kur rritet ne mukoze, ose ne lekure ne trajte vegjetacionesh;
- ulçerative, kur siperfaqia e neoplazise ka nje difekt ulçeroz (remia e nekrozes);
- infiltrative, kur neoplazia deperton ne thellesi te indit ose te organit;
- forma te perziera, si vegjetante – ulçerative, ose ulçero – infiltrative.

#### Atipizmi qelizor.

Dallimi ndermjet nje neoplazie malinje me nje neoplazi beninje, ne shumicen e rasteve bazohet ne kriterë histopatologjike, qe lejojnë te percaktojnë natyren epiteliiale ose mezenkimale dhe nivelin e diferencimit te neoplazise, qe shpreh shkallen e maturitetit qelizor.

Ne neoplazite beninje qelizat kane aftesi te maturohen, te ruajne tiparet morfologjike, ruajne ngjashmerine dhe cilesite funksionale me qelizat nga e marrin origjinen, nderkohe ka neoplazi, qe e humbin kete aftesi.

Ne neoplazite malinje qelizat vendosen me arkitekture anarkike e te dizorganizuar, jane ne kaos shtrirje hapsinore dhe humbin ngjashmerine me indin normal, madje marrin pamje embrionale e permbajne mitoza te shumta patologjike.

Mund te ndodhi qe disa tipare morfologjike sugjerojnë se nje neoplazi eshte e natyres *beninje*, ndersa te tjerat nxjerrin ne pah potencialin malinj. Kjo situatë, krijon veshtiresi ne diagnoze, pasi ka nje mosperputhje midis shembelityres histopatologjike dhe sjelljes kliniko-biokimike te neoplazise, si ndodh me neoplazite “bordeline”(kufitare). Megjithë kete medyshje e subjektivitete ne vleresimin e natyres se neoplazive, sot aplikohen kriterë morfologjike precize, qe orientojnë



te diferencohet nje neoplazi malinje nga nje neoplazi beninje. Keto kritere bazohen ne percaktimin e nivelit te diferencimit dhe te anaplazise qelizore, ne shpejtesine e rritjes, ne inkapsulimin, invadimin dhe ne zhvillimin e metastazave.

### 8.3.2. Diferencimi dhe anaplazia.

Nga pikpamja morfologjike, dallimi i neoplazive malinje nga neoplazite beninje bazohet ne shprehjen e shkalles se diferencimit e te anaplazise indore e qelizore. Mungesa. Ose keqdiferencimi i qelizave neoplazike quhet anaplazia, ndersa termi diferencim i referohet grades se ngjashmerise morfologjike e funksionale, qe ruajne qelizat neoplazike ne raport me qelizat normale mature te origjines, qe shpesh nuk ngjajne, madje jane te perçudnuara (Fig. 8. 16 e Fig. 8. 17).

Ne *neoplazite beninje*, qelizat jane te diferencuara dhe pa shume dallime me qelizat mature pararendese te indit normal. Ne pergjithesi, neoplazite beninje p.sh. leimioma, qe eshte me origjine nga qelizat e muskulatures se lemuar (Fig. 8. 18); osteoma, nga indi kockor dhe lipoma, nga indi dhjamor, ngjasojne me elementet qelizore nga e marrin origjinen, aq sa nga njehere eshte e veshtire diagnoza. Nje ndryshim i dukshem struktural ne neoplazite beninje eshte prania e shtuar qelizore, menyra e grumbullimit dhe e sistemit ne forma nyjesh, pra nuk e ruajne arkitekturen e indit normal. Ne neoplazite beninje mitozat jane te rralla. Kur zhvillohen ne lekure ose ne mukoza, neoplazite beninje bejne rritje egzofite, ku marrin pamje nodujsh, forme polipi ose papillome.

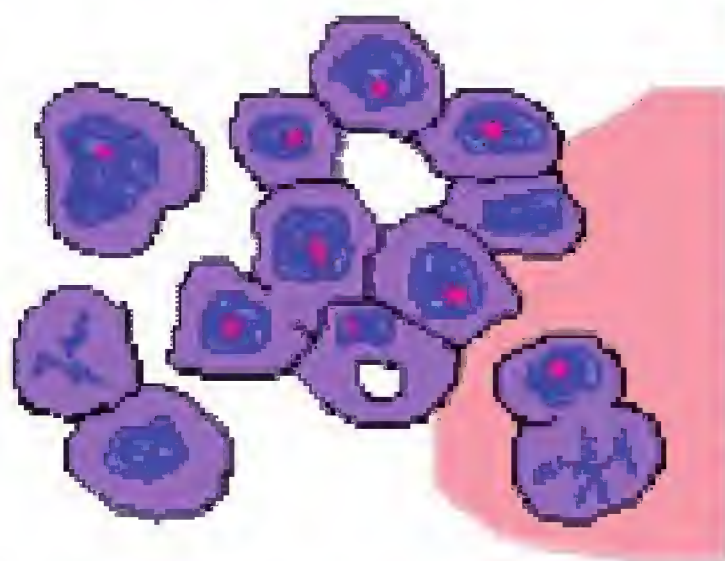


Fig. 8. 16. Skema e anaplazise qelizore.

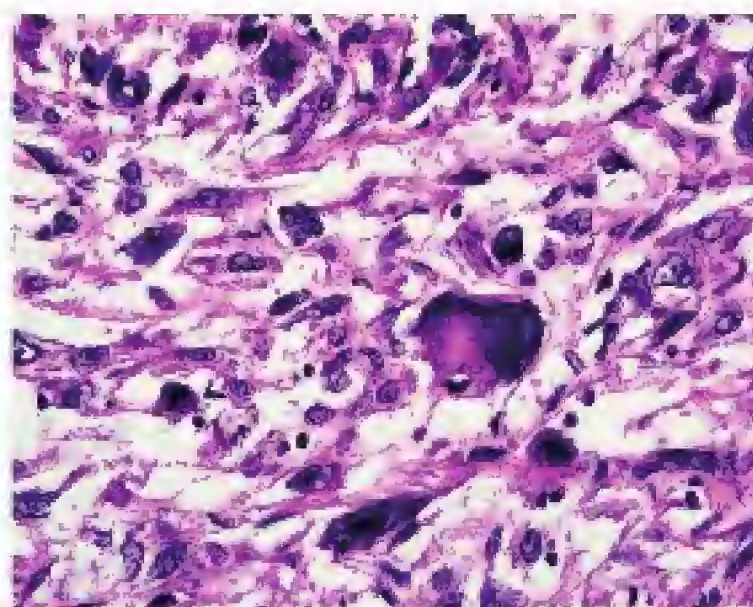


Fig. 8. 17. Anaplazi qelizore (rabdomyosarkoma).

Ne *neoplazite malinje*, qelizat jane te diferencuara keq, ose te padiferencuara, madje kane pamje imature. Neoplazite malinje, kane diapazon te gjere forme e karakteristikash qelizore, qe paraqiten nga mire te diferencuara, ne mezatarisht te diferencuara, deri ne forma te padiferencuara, qe vendosen ne vatra, ose shtrihen si kordona ne zona te gjera te indit neoplazik, ku shprehen te dizordinuara, aq sa humbin ngjashmerine me indin nga e ka marre origjinen.

Neoplazite e mire diferencuara, pavaresisht nga menyra e çrregullt e agregimit te elementeve qelizore, tentojne te riprodhojne pak a shume te njeten strukture te indit origjinal, por ne menyre te deformuar (leimiosarkoma Fig. 8. 19). Ne nje karcinome epidermoide te diferencuar mire, grumbujt kaotike te qelizave neoplazike, i kane ende urezat nderqelizore, ruajne aktivitetin keratoblastik, qe shprehet me formimin e perlave keratinike tipike, te shunta e complete ne morfologjine e tyre dhe te vendosura ne qender te aglomerateve qelizore, qe depertojne deri ne derme. Ne formen pak te diferencuar e ne format e padiferencuar, qelizat epidermoide i humbin urezat nderqelizore, behen teper polimorfe, humbin ngjashmerine me indin normal, sa eshte e veshtire te percaktohet origjina.



Neoplazite malinje te padiferencuara jane *anaplazike* (greqisht: i formuar ne menyre te kundert). Pra, anaplazia eshte fenomen i inversionit, i permbysjes se diferencimit qelizor nga niveli me i larte ne nivelin me te ulet (Fig. 8. 20). Neoplazite malinje rrjedhin nga qelizat staminale, qe jane te pranishme ne te gjitha indet e specializuara. Keto rrethana sugjerojne se neoplazite malinje te diferencuara jane shprehje midis maturimit dhe specializimit te qelizave te padiferencuara, te cilat ne ecurine e tyre proliferative diferencohen, maturohen ose specializohen, ndersa neoplazite malinje te padiferencuara rrjedhin nga proliferimi pa maturimin e plote te qelizave. Mos diferencimi i qelizes neoplazike malinje ose anaplazia, karakterizohet me modifikime morfofunksionale te shumta si jane:

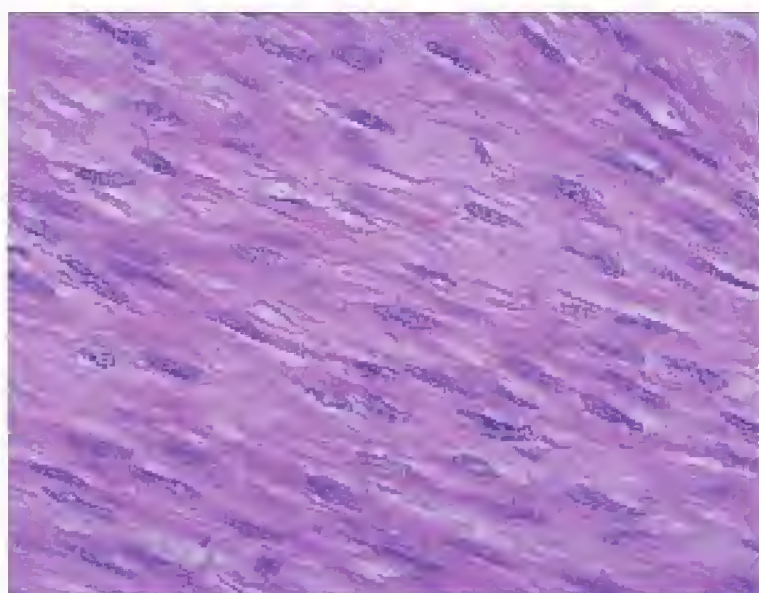


Fig. 8. 18. Leimioma e mitres.

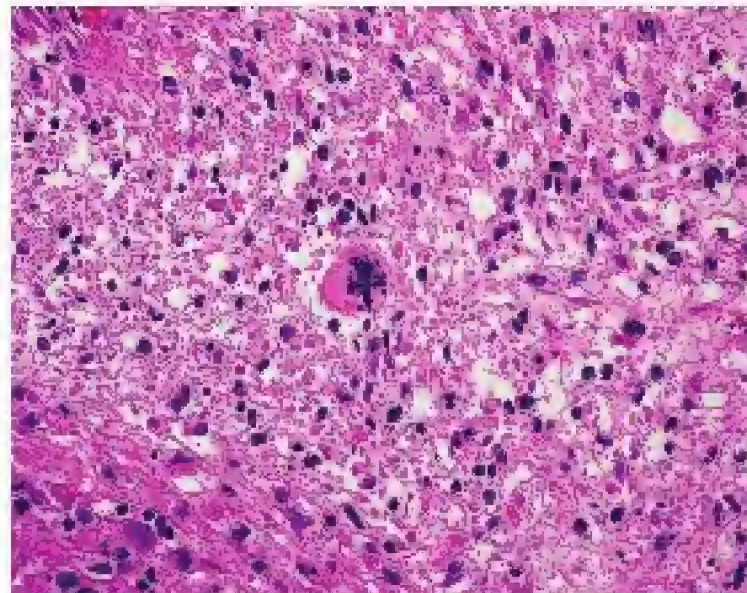


Fig. 8. 19. Leiniosarkoma e mitres.

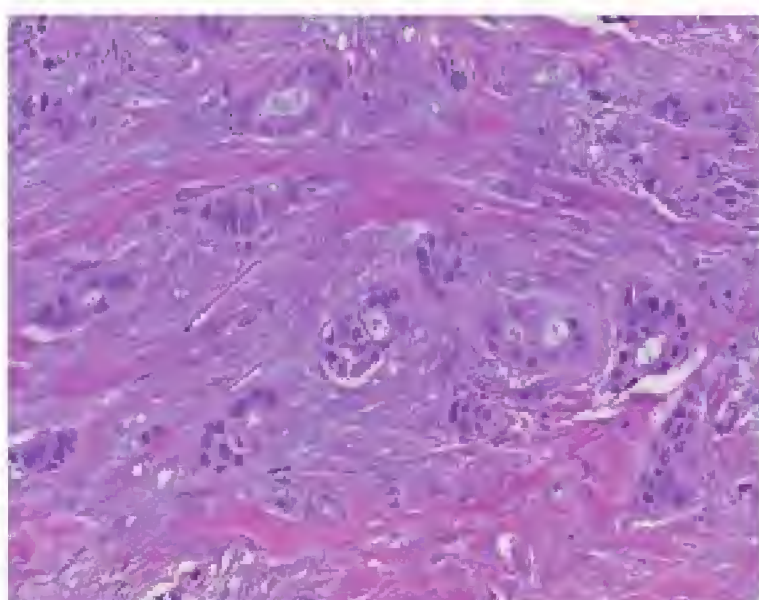


Fig. 8. 20. Anaplazia qelizore ne adeno - karcinomen e stomakut.

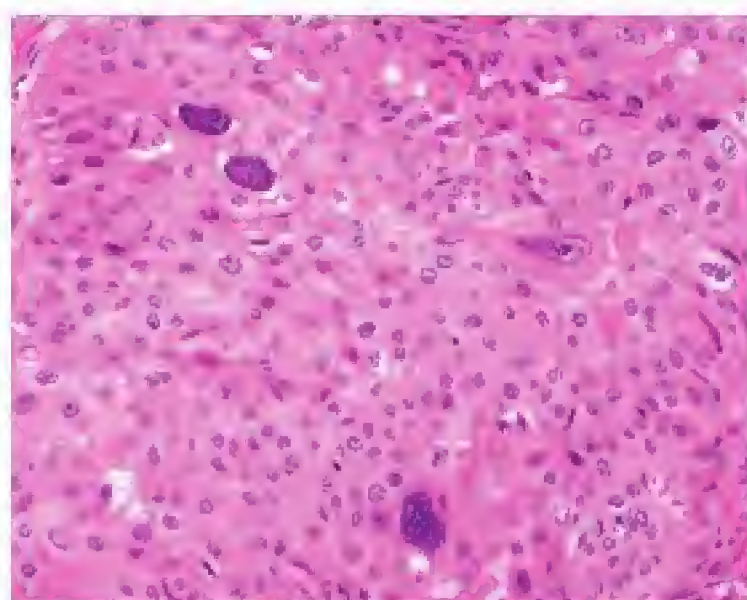


Fig. 8. 21. Pleomorfizem qelizor, qeliza gjigande me nukleuse hiperkrome ne karcinoma.

**Pleomorfizmi.** Perfaqeson ndryshmin ne forme e ne madhesi te qelizes dhe te berthames, te cilat shprehen ne trajta te shumformeshme. Ne nje neoplazi malinje gjenden qeliza, qe mund te jene shume here me te medha se ato fqinje, por mund te jene te vogla dhe me pamje primitive (Fig. 8. 21).

**Anomalite e morfologjise te berthames.** Bethamat permbajne sasi te madhe DNA, e shprehur me hiperkromi dhe behen disproporcionalisht voluminoze per qelizen, me rapor nukleo-citoplazmik afersisht 1:1, ndersa ne qelizen normale ky raport eshte 1:4 ose 1:6. Permbajtja e larte ne DNA e qelizes neoplazike shprehet me diploidi dhe me aneuploidi qelizore. Nukleolat jane voluminoze e shprehin aktivitetin e larte sintetik te qelizes; kromatina shperndahet ne menyre te crrregullt e me dendesi te larte ne pjeset periferike, ne afersi te membranes nukleare. Ne disa neoplazi malinje shihen qeliza gjigande me berthame shume te madhe, ose me dy e me shume berthama hiperkrome.



**Mitozat.** Janë karakteristike për neoplazite malinje, sidomos në ato të padiferencuara, ku janë të shumta e pasqyrojnë aktivitetin proliferues të qelizave parenkimale. Prania e mitozave në një ind nuk është një tregues absolut se ndodhemi para një neoplazie malinje, pasi disa inde normale me aktivitet të lartë prodhim qelizor, si palca kockore, përmbajnë mitozat të shumta. Po ashtu dhe në inde me modifikime jo neoplazike, si hiperplazia, proliferimi qelizor shprehet me mitozat të shumta. Në këtë plan ka rëndësi të vlersohet fakti se, në neoplazite malinje, mitozat paraqiten me figura atipike e monstruoze (Fig. 8. 22), në krahasim me mitozën normale, madje krijojnë boshpate me trepole (Fig. 8. 23), me katropole e multipolare, që në disa zona të neoplazisë janë të dendura, në të tjerat të rralla.

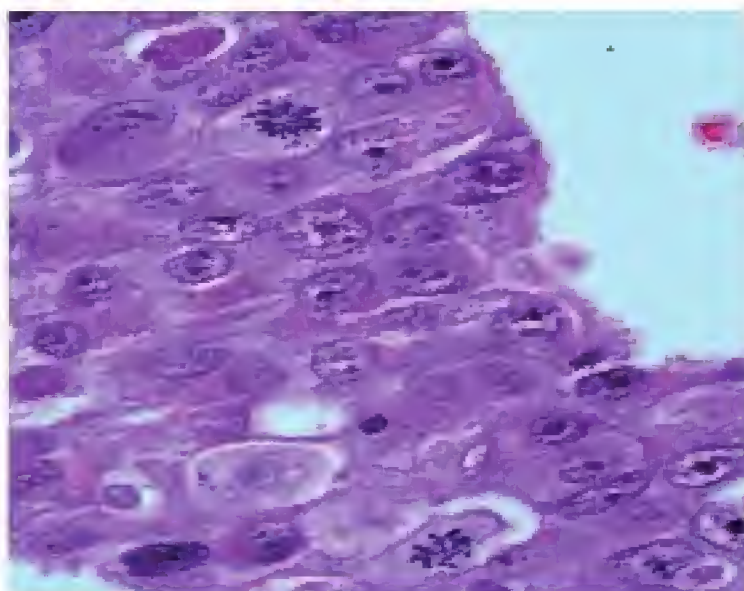


Fig. 8. 22. Mitoza të epitelit karcinomatöz.

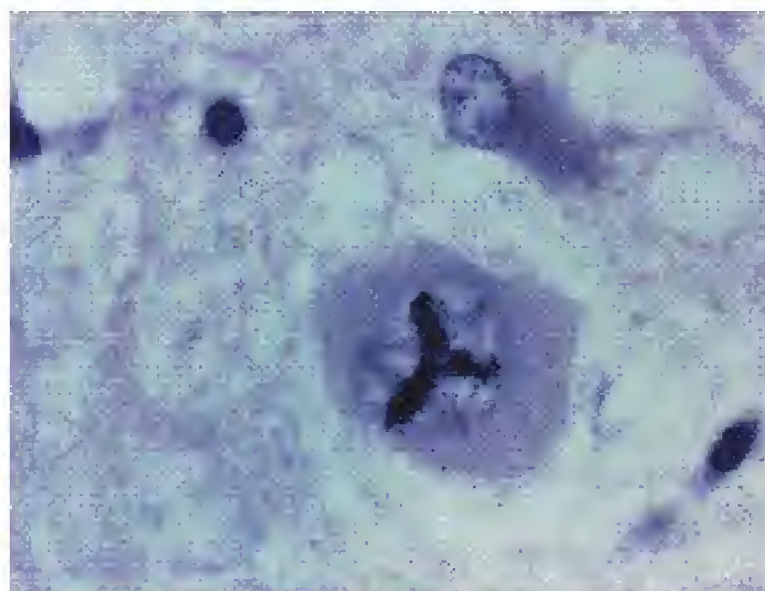


Fig. 9. 23. Mitoza trepolare në karcinoma.

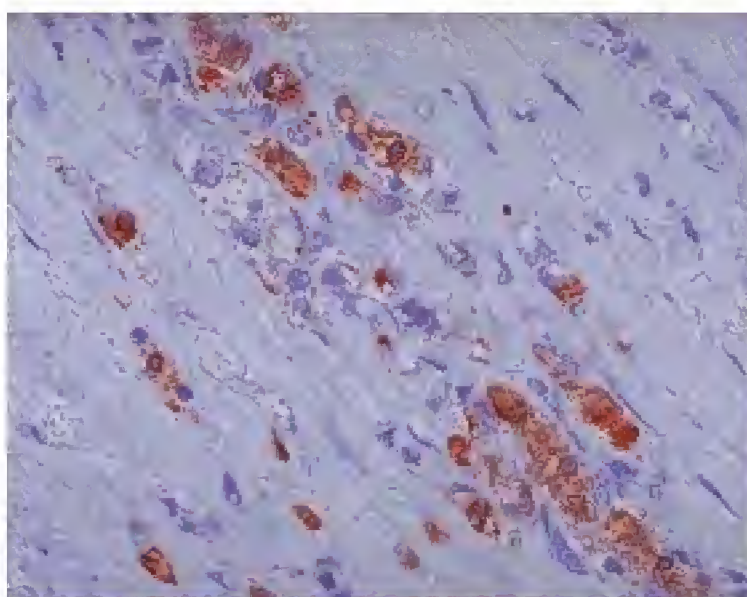


Fig. 8. 24. Immunopozitivitet për filamentet e citokeratinës në karcinoma

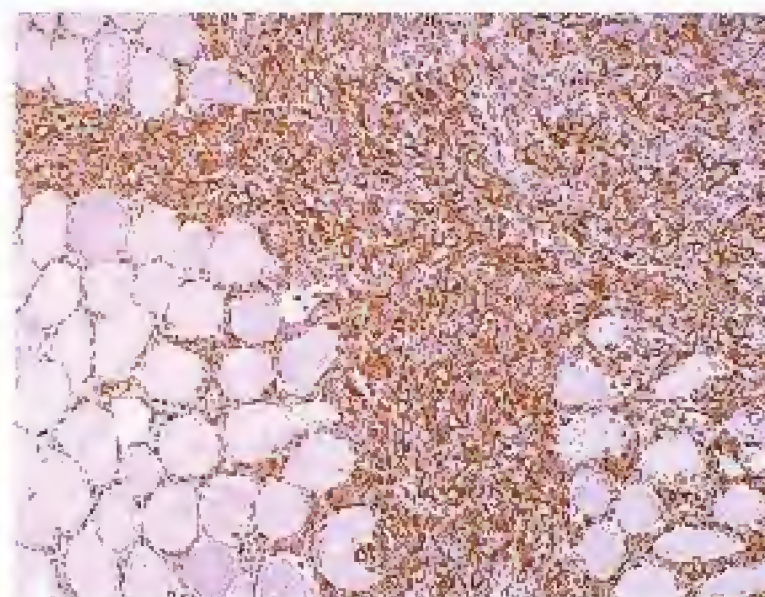


Fig. 8. 25. Immunoreaksion pozitiv për filamentet e vimentinës në sarkoma

Përgjithësisht, mitozat atipike pasqyrojnë aktivitetin proliferativ, madje konsiderohen një parameter i nivelit të agresivitetit të neoplazisë. Në rastet me neoplazi borderline, për të cilat është e vështirë të gjykohet natyra malinje ose beninje, diagnoza bazohet në numurin e mitozave në indin e ekzaminuar (indeksi mitotik i neoplazisë, sidomos në sarkomat).

Frekuenca e mitozave në një neoplazi malinje, është shprehje e shpejtesisë së rritjes. Kur ritmet e rritjes të neoplazisë malinje janë të shpejta, atëherë indi neoplazik do të përmbajë numër të madh mitozash. Sa më i lartë indeksi mitotik, aq më shpejt rritet neoplazia.

**Humbja e polaritetit qelizor.** Krahas modifikimeve të tipit citologjik, në neoplazi, prishet dhe orientimi i qelizave anaplazike, të cilat humbasin polaritetin normal, duke u vendosur në tufa të mëdha dhe në grumbuj të çrregullt masash qelizore neoplazike, të rritura në mënyrë anarkike e të dizorganizuara.



**Formimi i qelizave gjigande.** Nje aspekt tjetër i anaplazise është formimi i qelizave gjigande neoplazike, disa prej të cilave kanë një berthamë të vetme polimorfe, me pamje të përçudnuar, ndërsa të tjerat kanë dy dhe me shumë berthama. Keto qeliza kanë formë rritjeje anormale, që nuk kanë asgjë të përbashkët me qelizat gjigande të inflamacionit (qeliza gjigande multinukleare të Langhans) dhe as me qelizat gjigande të trupave të huaj (qelizat Müller).

**Displazia.** Është dëmtim i epiteleve, i karakterizuar me një seri ndryshimesh, të shprehura me humbje të njëtrajtshmerisë të disa grupe qelizash dhe me humbje të orientimit arkitektonik. Qelizat displazike shprehin polimorfizëm, shpesh kanë berthamë të mëdha dhe hiperkrome, përmbajnë figura mitotike të shumta, por me pamje normale.

Ne displazinë e epitelit shumështresor të keratinizuar, arkitektura është e disorganizuar, prishet maturimi progresiv i qelizave, të cilat zëvendësohen me qeliza hiperkrome, mitozat shihen jo vetëm në shtresën bazale, por pushtojnë të gjitha shtresat, madje arrijnë deri në sipërfaqe të epitelit. Kur displazia i përfshinë të gjitha shtresat e epitelit, por nuk e kalon membranën bazale, atëherë konsiderohet *karcinoma in situ*, që në fakt përfaqëson karcinomen me shtrirje intraepiteliale, ndërsa kur invadon në thellesinë, shënderrohet në karcinomë invazive.

Displazite epiteliale, shpesh ndodhen pranë vatrave të karcinomes, si p.sh. në epitelin fqinjë të karcinomes bronkogene, ose në ezofagun e Barrett, ku ky lezion i rëndë shpesh paraprinë kancerin, për keto arsye displazia konsiderohet dëmtim prekancerogjen. Megjithatë, jo gjithmonë displazia përfundon në kancer.

#### **Struktura e brendshme e qelizes neoplazike.**

Progresi në studimet me mikroskopinë elektronike dhe me teknikat imunohistokimike, i kanë zgjeruar njohuritë mbi karakteristikat e qelizes neoplazike dhe pse nuk kanë ofruar surpriza të mëdha. Qelizat e neoplazive beninje dhe ato maligne të diferencuara mirë, zakonisht kanë aspekt ultrastruktural, që ndryshon pak nga qelizat normale nga e marrin origjinën. Qelizat pak të diferencuara dhe ato të padiferencuara (janë tepër anaplazike), kanë pamje anormale, të shprehur me kromatine të kondensuar në trajtë agregatesh, të ngjura me membranën e berthamës, kanë thjeshtim të dukshëm të retikulit endoplazmik, shtim të numrit të ribosomeve dhe pakësim të numrit dhe pleomorfizëm të mitokondreve. Organelat e tjera janë të reduktuara në numër e në përmasa, ose të shpërndara në citoplazmë në mënyrë të çrregullt.

Një strukturë tjetër citoplazmike që pëson dëmtime të thella, është citoskeleti. Identifikimi në mikroskop elektronik i një tipi filamenti përbërës të citoskeletit dhe përdorimi i antitrupave specifike në imunohistokimi, kanë ndihmuar në studimin e histiogenezës të neoplazive. Kësisoj, *citokeratinat* (Fig. 8. 24), janë elemente vetëm të qelizave epiteliale dhe mezoteliale, dhe përbejnë një marker diagnostik për neoplazite maligne epiteliale dhe ndihmijone të diferencohet karcinoma e padiferencuar, nga sarkoma, në të cilën janë tipike filamentet e *vimentinës* (Fig. 8. 25). Po kështu mund të themi për *desminen* që është e pranishme në citoplazmën e qelizave neoplazike muskulare, apo prania e neurofilamenteve në neuronet, por që nuk ndodhen në qelizat epiteliale.

**Sofistikimi funksional i qelizave neoplazike.** Varet nga shkalla e diferencimit të tyre. Qelizat e neoplazive të mirediferencuara, përpunojnë produktet si qeliza normale, p.sh. karcinoma e qelizave të kores së suprarenëve, prodhon hormone steroide në sasi të shtuar. Edhe profili enzimatik i qelizave mirë të diferencuara, ndryshon pak nga ai i qelizave normale. Në karcinomen e prostatës shtohet prodhimi i fosfatazës acide, ndërsa në sarkomat osteogjene ndodh mbiprodhimi i fosfatazës alkaline. Qelizat pak të diferencuar e sidomos të padiferencuara, gradu-



alisht humbin funksionet e specializuara, kështu p.sh. karcinoma hepatoqelizore nuk është në gjendje të prodhojë bilën, qelizat neoplazike epitelit të ezofagut prodhojnë citokeratina aberrante, që nuk janë karakteristike për qelizën normale të këtij epiteli, madje ky konstatim është një tregues morfologjik, që shfrytëzohet për të vlerësuar transformimin neoplazik të këtyre qelizave. Sa më shumë ulet shkalla e diferencimit të qelizës neoplazike, aq më shumë ajo humb enzimat, që ndërmjetësojnë aktivitetet metabolike të specializuara e në këtë mënyrë shkojnë gjithnjë e më tepër drejt funksioneve të thjeshtuara.

Qeliza neoplazike ka nevojë për sasi të mëdha glikogeni, prandaj përdor proceset e glikolizës anaerobe për të plotësuar nevojat e saj, por më së tepërje ka procese metabolike të alteruara, atëherë prodhon sasi të mëdha acidi laktik. Qeliza neoplazike ka organela të reduktuara e sidomos ka pak mitokondre, prandaj shpenzon më pak oksigjen, ndërkohe që, nevojat për glikogen janë të mëdha. Në keto rrethana, ajo zberthen vetëm një të tretën e glukozës, që ka në dispozicion, ndërsa pjesën tjetër e përdor për aminoacidet, që i duhen për ndërtimin e acideve nukleike. Qelizat neoplazike të padiferencuara e tepër anaplazike, ngjasojnë me shumë njera me tjetren, se sa me qelizat normale nga marrin origjinën.

**Prodhimia ektopik.** Është dukuri, që ndeshet në një seri neoplazishë malinje, të cilat bëhen aktive në prodhimin e proteinave embrionale, që nuk gjenden në qelizat normale. Qelizat e disa karcinomave prodhojnë antigenin CEA (Antigeni i Karcinomes Embrionale), që është një marker diagnostik, por dhe për të ndjekur ecurinë e disa kancereve. Ekzistojnë neoplazi malinje, të cilat edhe pse nuk kanë origjinë endokrine, janë në gjendje të përpunojnë substanca, që nuk janë prodhimet e tyre normale, madje përpunojnë dhe hormone si p.sh. karcinoma bronkiale prodhon hormonet e paratiroides, ACTH, prostaglandina, insuline, glukagon, ndërsa karcinoidi përpunon serotoninin.

Prania sistematike e këtyre sekrecioneve neoplazike, shprehet me shfaqje klinike demonstrative, të njohura me emërtimin "sindromë paraneoplazike". Verifikimi laboratorik i këtyre hormoneve kontribuon në diagnozën e hershme të një varg neoplazishë, si p.sh. të karcinoidit bronkial, ku prodhimin e serotoninës shprehet me kriza hipertensionale arteriale, me dispne, me skuqje të lekures. Në disa raste sindroma paraneoplazike mund të shfaqet si shenja e parë klinike e neoplazisë.

### 8. 3. 3. Indeksi i rritjes.

Proliferimi i pandërprerë dhe rrebel i qelizave neoplazike, shprehet me rritjen progresive të masës neoplazike në brendësi të organit. Ky aspekt, që përbën thelbin e biologjisë të neoplazisë, kërkon njohjen e faktoreve, që influencojnë këtë tip rritje, si zhvillohet ecuria klinike dhe si përgjigjen ndaj terapise.

Bazuar në kinetikën e qelizës neoplazike, natyrshëm shtrohet pyetja: Sa kohë i duhet një masë neoplazike, që të rritet dhe të bëhet klinikisht e dukshme? Nëse një qelize bije, me permasa  $10\ \mu$ , do të vazhdojë ciklin e vet riprodhues, çka do të thotë të kryejë 30 dyfishime të popullatës qelizore në një cikël që zgjat 3 ditë dhe më kusht, që qelizat pasardhëse të mos humbasin, atëherë pas 90 ditësh, kjo neoplazia do të prodhojë  $10^9$  qeliza, që i përkojnë një tumori me pesë 1 gram. Në realitet, periudha e latences, para se neoplazia të bëhet evidente, është shumë më e gjatë, madje e paparashikueshme dhe mund të zgjasë më vite, çka dëshmon se neoplazite humane zakonisht diagnostikohen vonë, kur kanë avancuar në ciklin e tyre jetësor.

Pas diagnozës fillestare, koha mezatarrë që i duhet një neoplazie malinje të dyfishojë permaset është rreth 2–3 muaj (karcinomat e mushkerive dhe të kolonit), por kjo kohë është më e gjatë, disa muaj për disa neoplazi në fëmijë, deri në vite



per neoplazite e gjenderrave te peshtymes ne te rritur. Kur nje neoplazi solide behet e dukeshme klinikisht, ajo pothuajse e ka kompletuar ciklin e saj jetesor. Kesisoj, masa neoplazike prej 1 g ( $10^9$  qeliza), pas 3, 25 dublikimesh qelizore, arrine masen 10 g ( $10^{10}$  qeliza) e do t'i duhen edhe dhjetë cikle te tjera dyfishimi, qe te prodhoje  $10^{12}$  qeliza, qe perkojne me peshen 1 kg, e pranuar si masa maksimale e neoplazise e pajtueshme me jeten.

Keto vleresime jane teorike, pasi bazohen ne supozimin se qelizat neoplazike pasardhese, e ruajne aftesine riprodhuese dhe nuk pesojne humbje te popullates replikative (qelizat bija nuk vdesin me apoptoze). Koncepti per ta konsideruar neoplazine nje "dinamo patologjike", nuk eshte plotesisht korrekte, pasi qelizat neoplazike kane nje dinamike te ndryshme. Kinetika e nderlikuar qelizore perbe-ne pengesen kryesore te diagnostikimit te hershem dhe te trajtimit te neoplazive, çka shtron si kerkese njohjen e markatoreve diagnostike. Shpejtesia e rritjes te nje neoplazie percaktohet nga tre faktore kryesore:

1. koha e dyfishimit te qelizave neoplazike,
2. fraksioni i qelizave qe bejne pjese ne popullaten replikative,
3. shpejtesia e çlirimit te qelizave ne rritje, ose te humbura (te vdekura me apoptoze).

Me qe kontrolli i ciklit qelizor ne neoplazite malinje eshte i permbysur, qelizat aktivizohen e hyjne ne ciklin qelizor lehtesisht dhe kur mungojne kufizimet e zakoneshme. Kjo do te thote se, qelizat neoplazike nuk ndahen me shpejt se sa qelizat normale. Ne realitet, koha per te kompletuar ciklin qelizor per shume neoplazi perkon me ate te qelizave normale, pra koha e rritjes se tumorit nuk ka te beje me shkurtimin e kohes te ciklit qelizor. Ritmet e rritjes se neoplazise varen nga numuri i qelizave ne replikim. Perqindja e qelizave ne popullaten neoplazike, e perfshire ne fraksionin proliferativ, perkufizohet *fraksioni i rritjes se neoplazise*.

Gjate fazes se pare submikroskopike te rritjes se neoplazise, shumica e qelizave te transformuara jane te popullates proliferative. Me rritjen e permasave te neoplazise, keto qeliza gradualisht e braktisin popullaten proliferative, pasi nje pjese e tyre humbin nga mungesa e produkteve ushqimore, te tjera nga zhvillimi i apoptozes, por dhe nga nekroza, nga diferencimi ose rikthehen ne fazen Go ose ne fazen G1. Kur nje neoplazi eshte klinikisht evidente, shumica e qelizave qe e perbejne nuk jane te popullates replikative, madje dhe ne neoplazi te karakterizuar me zhvillim te shpejte, fraksioni i rritjes (qeliza ne fazen S) eshte rreth 20 %, madje dhe me i vogel. Keto te dhena sugjerojne se rritja progresive e nje neoplazie dhe shpejtesia me te cilen rriten, percaktohen nga mbiprodhimi i qelizave, ne krahasim me humbjet qelizore.

Ne disa neoplazi, kryesisht ato me fraksion rritje relativisht te larte, shtimi qelizor eshte me i madh se humbja qelizore, pra ndodh prishje e ekuilibrit ndermjet proliferimit, me humbjet qelizore. Disa neoplazi si leucemite, limfomat dhe disa karcinoma pulmonare (karcinoma me qeliza te vogla), kane fraksion rritjeje te larte, keshtu ecuria klinike eshte e shpejte, shpesh e vrulleshme dhe me ecuri te eger, ndersa disa neoplazi te kolonit dhe te gjurit, me qe kane fraksion rritjeje te ulet, mbiprodhimi qelizor e kalon humbjen qelizore vetem me 10 % te mases qelizore, per rrjedhoje rriten me ritme te ngadalta. Neoplazite me rritje te shpejte kane turnover qelizor me indeks te larte proliferimi, si dhe indeks te larte apoptoze, por per te zmadhuar permasat, duhet te kene shpejtesi proliferimi me te larte, qe te kaperceje ritmet e apoptozes.

Biologjia e rritjes se neoplazive eshte komplekse ne nje terren me perberje qelizore heterogene. Ne ndertimin e neoplazise marrin pjese grupe te ndryshme



qelizash. Ne se do te veshtronim ecurine e qelizës fillestare, qe ka pesuar transformimin neoplazik, klonet e qelizore pasardhese prezantohen ne variante te shumta subklonesh. Me rritjen progresive, masa neoplazike pasurohet me qeliza, qe jane te afta t'i shpetojne proceseve mbrojtese te organizmit, madje keto jane qelizat me rezistente e ne agresive, qe invadojne e zhvillojne metastazat.

Fraksioni i rritjes te qelizave neoplazike, ka ndjeshmerine me te larte ndaj kemioterapise antikancer, pasi shume nga keto medikamente shkaterron qelizat qe jane ne ciklin replikativ. Nuk eshte e veshtire te imagjinohet se nje neoplazi qe permban 5 % te bashkesise qelizore ne ciklin replikativ, do te rritet me ritme te ngadalta, por eshte dhe me refraktare ndaj ilaceve antikancer, si ndodh me karcinomat e kolonit dhe te gjirit. Ne keto raste ndiqet strategjia e trajtimit te kombinuuar, qe kryhet per te spostuar qelizat neoplazike nga faza G0, ne ciklin qelizor, qe kryhet nepermjet kombinimit te nderhyrjes kirurgjikale me radioterapi. Ne keto raste, pas heqies kirurgjikale te neoplazise, reduktohet masa qelizore, cka nxit qelizat neoplazike staminale reziduale te hyjne ne ciklin replikativ, kesisoj keto qeliza behen te ndjeshme ndaj kemioterapise. Ne disa neoplazi me fraksion te larte rritjeje qelizore, si limfomat, qe kane numer te madh qelizash ne ndarje, kemioterapia eshte rezultative, madje çon dhe ne sherimin e te semurit.

Proçesi i rritjes te neoplazise eshte i nderlidhur ngushtesisht me shkallen e diferencimit. Sa me e padiferencuar, aq me te larta ritmet e rritjes, prandaj neoplazite malinje rriten me shpejte. Neoplazite malinje te diferencuara, zakonisht kane rritje te ngadalte, ne krahasim me neoplazite e padiferencuar. Ekzistojne neoplazi shume agresive, qe shfaqen papritur, rriten shpejt, perhapen ne organe ne menyre shperthyese dhe shkaktojne vdekjen e pacientit ne pak muaj.

Shumica e tumoreve beninje karakterizohen me rritje te ngadaleshme, ne nje periudhe kohe, qe vazhdon me vite, ndersa ne neoplazite malinje, proçesi i rritjes eshte shume me i shpejte, me ritme te çrregullta, me perhapje ne indet per rreth dhe ne distance, shpesh ne forme te vrullshme, qe çon ne vrasjen e bujtesit.

Pershtypja se neoplazite beninje kane zhvillim te ngadalshem, eshte verifikuar nga vrojtimet klinike ne njerez dhe ne eksperimente, ku rezulton se shumica e tyre kane zhvillim te pergjurmur, qe zgjat me vite, rriten ngadale ne permassa, por ekzistojne dhe neoplazi beninje, qe nuk repektojne keto kritere dhe rriten shpejt. Ritmi i pershpejtuar i neoplazive influencohet dhe nga hormonet, nga furnizimi i larte me gjak etj. Shembull i kesaj forme rritjeje eshte leiomioma e uterusit, ku ekzaninimet klinike per vite me rradhe nuk evidencojne zmadhim te volumit, ndersa ne periudhen e shatazanise, neoplazia rritet shpejte e ne menyre violente, ndersa ne menopauze ritmet e rritjes te leiomiomes ulen, madje masa neoplazike mbushet me ind fibrosklerotik e peson kalcifikime.

Nje tjetër kriter morfologjik per te vleresuar shpejtesine e rritjes te nje neoplazie malinje eshte matja e aktivitetit mitotik (indeksi mitotik). Numeri i mitozave eshte i ulet ne tumoret malinje mire te diferencuar (ritmet e rritjes jane te ngadalta), ndersa ne format e padiferencuara mitozat atipike jane te shumta dhe rritja e mases neoplazike eshte e vrullshme.

Dukurite e anaplazise qelizore si prania e berthamave voluminoze, pleiomorfizmi, berthamat multinukleare, hiperkromia, nukleolet e zmadhuara dhe mitozat e shumta, ne kompleksitet shprehin malinjitet te larte dhe prirje rritje te shpejte.

Shpejtesia e rritjes te nje neoplazie malinje, krahas attributeve te vete neoplazise, ndikohet dhe nga gjendja e indit bujtes. Furnizimi me gjak, ushqyeshmeria e indit, reaksionet mbrojtese te natyres imunitare nga bujtesi dhe influencat hormonale, jane faktore, qe influencojne ne rritjen e pershpejtuar dhe ne zhvillimin e metastazave nga neoplazite malinje.



Disa neoplazi malinje, krahas VEGF, perpunojnë dhe një faktor të tretshëm të quajtur faktori tumoral nxites i angiogenezës (TAF), i cili në mjedisë me proliferim qelizor intensiv, zhvillon vaskularizimin e stromës, që favorizon rritje progresive të neoplazisë. Kur komponenti vaskular është zhvilluar mirë, si neoplazia paresore dhe metastazat, zmadhohen me ritme më të shpejta dhe kur vaskularizimi është i varfer, shfaqen nekroza, të cilat krijojnë një depresion qendror, që në sipërfaqe të masës neoplazike krijojnë pamje kerthuze.

#### 8.3.4. Invazioni lokal.

Neoplazite beninje rriten në formë masë kompakte nodulare, mbeten të lokalizuara në indin e origjinës, nuk infiltrojnë, nuk metastazojnë, por shtypin indet përreth, madje krijojnë dhe raporte ndërlidhjesh reciprok me indet normale fqinje.

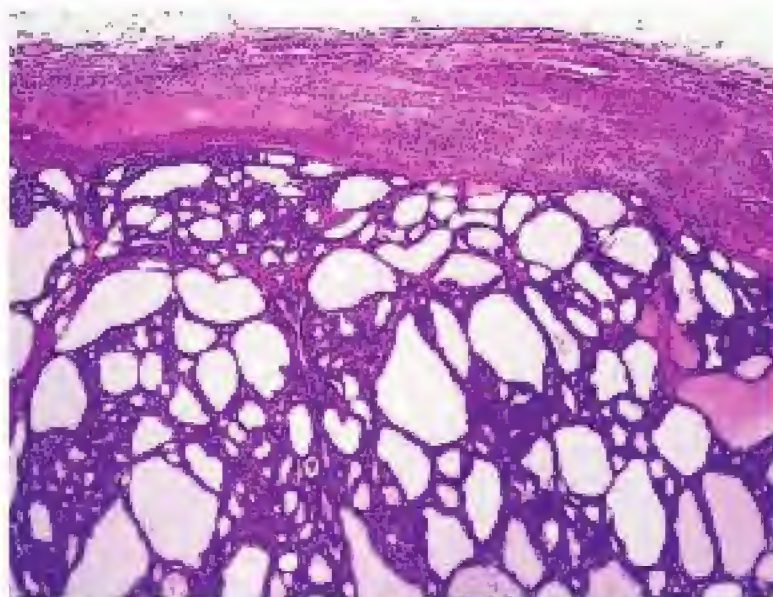


Fig. 8. 26. Kapsula fibrosklerotike e adenomës.

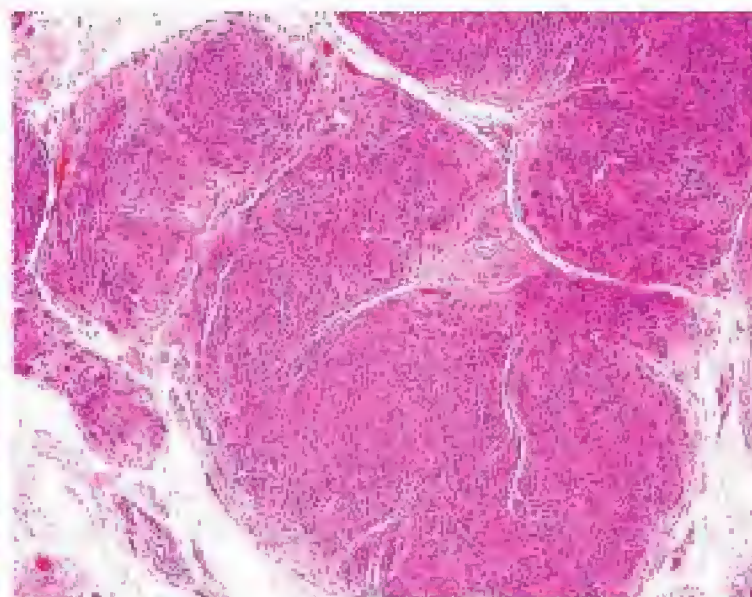


Fig. 8. 27. Noduj të leiomiomës të painkapsuluara.

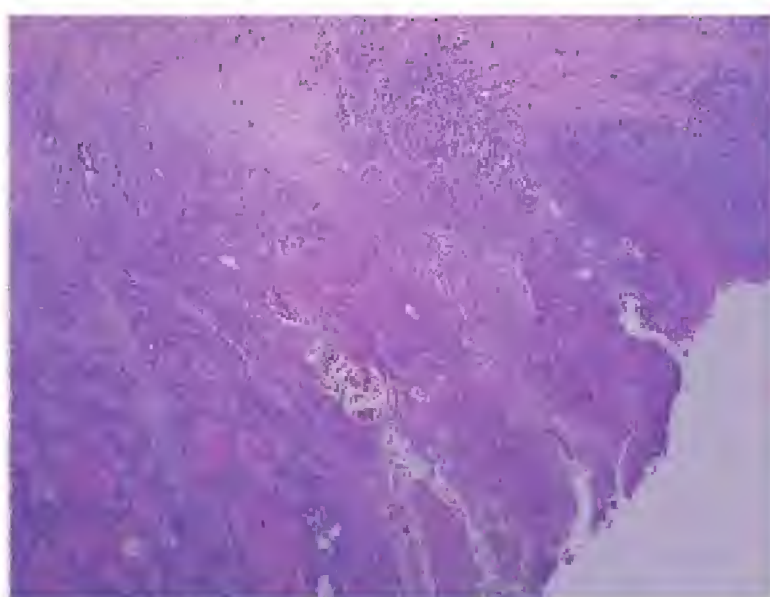


Fig. 8. 28. Invadimi në shtresat subepiteliale të karcinomës me qeliza skuamoze.

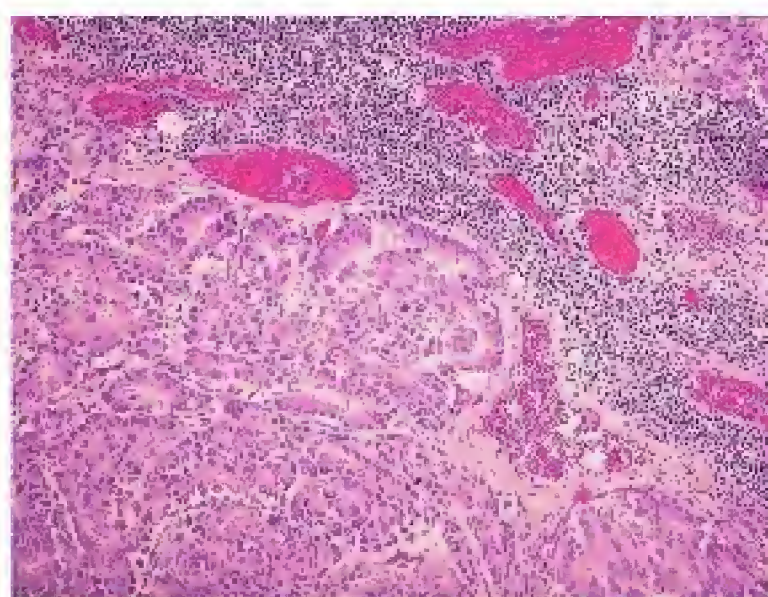


Fig. 8. 29. Metastaza adenokarcinomatose, që ka mbushur dhe shkatërruar limfonodin.

**Inkapsulimi.** Pothuajse të gjitha neoplazite beninje rrethohen nga një kapsulë fibroze, që e mban masën qelizore neoplazike të izoluar në vendin e origjinës, duke e penguar të infiltrojë indin e shëndoshe përreth. Kjo kapsulë fibrotike, pjesërisht formohet nga stroma fibroze e indit ku merr origjinën, por perpunohet dhe nga vete qelizat tumorale. Kapsula fibrotike e mbanë neoplazinë beninje të mbledhur si masë nodulare (Fig. 8. 26) dhe kështu bëhet e palpueshme dhe kjo veti të shfrytëzohet për heqjen tërësisht me ndërhyrje kirurgjikale.

Gjatë rritjes centrifuge, neoplazia beninje i shtyp dhe i atrofizon strukturat indore rrethuese, çka mund të shprehet me pasoja për shëndetin e pacientit, madje dhe për jetën kur ndodhet në organe jetësore si rasti i meningeomës, që shtyp trurin ose adenoma e hipofizës, që shkatërron parenkimin normalë rezidualë të



kesaj gjenderre endokrine me funksione te rendesishme. Ekzistojne dhe neoplazi beninje pa kapsul si leiomioma e uterusit (Fig. 8. 27), ose hemangiomat, te cilat gjate rritjes e penetrojne organin ku zhvillohen dhe me qe nuk kane kufij te qarte, krijojne veshtiresi gjate e heqies me nderhyrje kirurgjikale.

**Invadimi.** Kriteria te tjera klinikomorfologjike per perkufizimin e neoplazive malinje, jane ato qe bazohen ne kapacitetin e tyre invadues dhe metastazues.

*Invadimi*, eshte proces lokal, i shprehur me infiltrimin neoplazise ne indet rrethuese. Qelizat neoplazike, gjate proliferimit te shthurur, rrisin masen e neoplazise e kesisoj shtypin indin rrethues, madje invadojne e shkatellojne strukturat indore normale. Pra, rritja lokale e neoplazise malinje kryhet me dy modali-tete, njera *ekspansive*, qe çon ne shtypjen e indeve rrethuese dhe tjetra *infiltrative* e shprehur me depertimin ne thellesi, ne menyre te çrregullt ndermjet strukturave te shkripta stromale, dhe rreth e ne brendesi te vazave te vogla te gjakut e atyre limfatike, hyjne ne kavitetet e organeve, pra shperndahet ne inde e organe te tjera ku prodhon neoplazi dytesore

Shumica me madhe e neoplazive malinje nuk jane te inkapsuluara dhe nuk krijojne kufij dallues me indin normal, per çka rritja e tyre progresive shprehet me infiltrimin dhe invadimin e indit ku zhvillohet (Fig. 8. 28). Proliferimi qelizor i ekzagjeruar dhe mungesa e kapsules, influencojne qe neoplazite malinje te mos njohin kufijt anatomike dhe te depertojne nepermjet indit bashkelidhes stromal, ne hapsirat perineurale, te pershkojne enet limfatike, vazat e gjakut dhe ne kete menyre te perhapen ne inde e organe te tjera. Nderhyrja kirurgjikale per heqien e neoplazive malinje eshte e veshtire, aq sa shpesh e detyron kirurgun, te heqi dhe pjese indi normal rreth mases kryesore (nderhyrje radikale).

Disa neoplazi malinje kane aftesi ekspansive te ngadalta, madje mund te zhvillojne nje kapsul fibrotike, por kjo nuk e pengon invadimin ne strukturat fqinje. Ekzaminimi histopatologjik i ketyre neoplazive ne dukje me kapsula, ka treguar pranine e tufave qelizaore ne brendesi te vete kapsules dhe invadimin ne indet rreth mases, madje keto kordone infiltruese, klasiket i krahasomin me gjymtyret e gaforres, per çka dhe e emertuan kancer (cancerum).

Ne zhvillimin e proceseve invazive te neoplazive malinje, nderhujne dhe reduktimi i adezivitetit dhe i kohezionit te qelizave neoplazike, rritja e levizeshmerise, humbja e aktivitetit te "*inhibicionit te kontaktit*" dhe çlirimi i enzimave me veprim tretes si kolagenaza, hidrolaza lizozomiale, nxitesit e plazminogenit etj., te cilet ndikojne ne perhapjen e qelizave malinje ne indet fqinje. Te gjitha indet invadohen nga neoplazite malinje, por indi bashkelidhes eshte me i preferuari, pasi fibrat kolagene jane me te lendueshme nga efekti shkaterrues i kolagenazes te prodhuar nga qelizat neoplazike.

Mekanizmi i invazionit te neoplazive malinje, shihet qarte ne "carcinoma in situ", e cila nga demtim preinvaziv, intraepitelial, fillimisht nuk e kalon membranen bazale, por me progresimin e demtimeve, qelizat neoplazike hyjne ne nje stad te avancuar invazioni dhe pasi enzimata e shkurtojne membranen bazale, arrijne ta depertojne dhe te pushtojne stromen nenepiteliale.

### 8.3.5. Metastaza.

Aftesia e neoplazive malinje per t'u perhapur dhe per t'u zhvilluar ne distance (ne organet e tjera) perkufizohet metastaza (Fig. 8. 29), fenomen ky qe lidhet me transportin e qelizave neoplazike ne inde e organe te tjera, larg nga neoplazia paresore. Pra, metastazat jane impiante qelizash neoplazike te shkeputura nga masa paresore, te transportuara dhe te mbjella ne distance, ku ruajne vitalitetin e aktivitetin proliferativ, qe çon ne prodhimin e neoplazive dytesore. Metastaza, ne



menyre te padyshimte, shpreh natyren malinje dhe agresivitetin neoplazik. Me perjashtim te gliomave dhe te disa tipa karcinome bazoqelizore, te gjitha neoplazite e tjera malinje metastazojne. Sa me primitive te jete neoplazia, aq me aggressive eshte dhe aq me teper metastazon, ose me sakte ka metastazuar.

Vdekshmeria e larte nga neoplazite malinje, i referohet ne veçanti rasteve me prani metastazash. Pergjithesisht, rezulton se 30 % e neoplazive solide, kur diagnostikohen jane me metastaza.

Perhapja metastatike eshte tregues klinikomorfologjik, qe orienton per ecuri te keqe te semundjes dhe reduktimin e mundesive sheruese. Eksperienca klinike ka provuar se rreth 40 % e te semureve me neoplazi malinje mund te sherohen kur diagnostikohen ne stadet e hershme, para se te metastazojne, madje vitet e fundit eshte rritur mbijetesia mbi 5 vjet dhe cilesia e jetes e ketyre te semureve, madje aplikohet heqja kirurgjikale dhe e metastazave, e shoqeruar me mjekim intensiv antikanceror. Ne fenomenin e metastazes nderhyjne faktore te shumte, te lidhur me neoplazine dhe bujtesin, qe po i pershkruajme ne vazhdim.

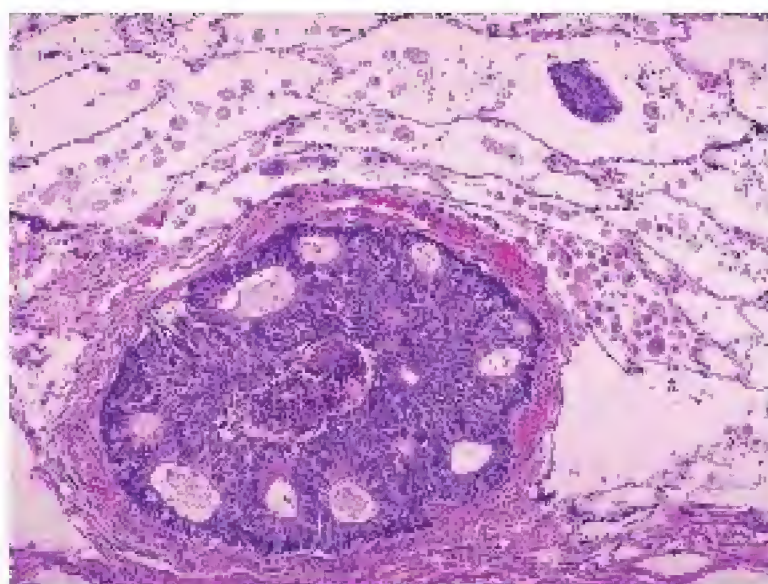


Fig. 8. 30. Metastaze ne vazen limfatike te mushkerise.

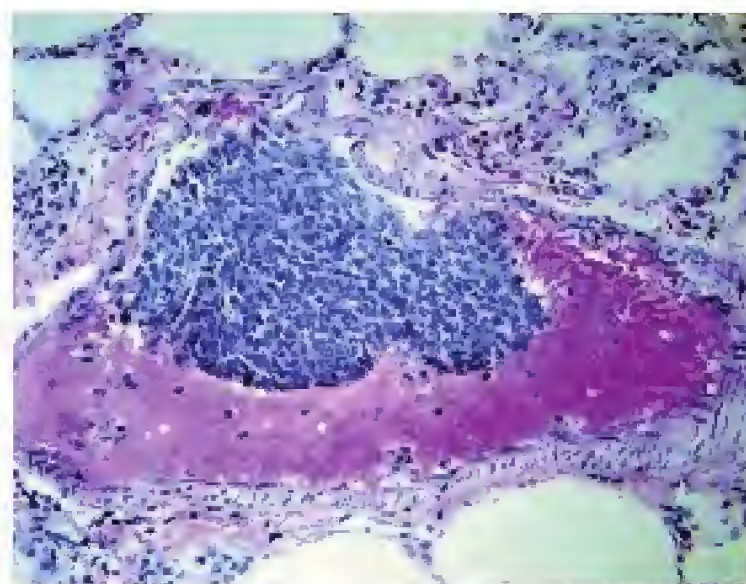


Fig. 8. 31. Embol qelizash karcinomatoz ne nje vaze gjaku te mushkerise.

Disa neoplazi dhe pse jane me permasa te vogla, te diferencuara mire dhe me ritem rritje te ngadalte, ne fakt japin metastaza dhe e kunderta, neoplazi me ritem rritje te shpejte e me permasa te medha, mbeten te lokalizuara per vite pa dhene metastaza. Pra nuk mund te jipet nje gjykim per mundesine e metastazimit te neoplazive malinje, pasi ne kete proces krahas rrethanave intrinseke te neoplazise, jane implikuar dhe faktore te tjere te lidhura me indin bujtes.

#### **Rrugët e përhapjes të neoplazisë.**

Shperndarja dhe mbjellja metastatike e nje neoplazie mund te zhvillohet me nderhyrjen e disa mekanizmave:

1. perhapja direkte e impiantev qelizore ne kavitete natyrale dhe ne siperfaqet e organeve;
2. shperndarja ne vija limfatike (Fig. 8. 30);
3. shperndarja e embolave qelizore neoplazike me vazat e gjakut (Fig. 8. 31).

**Perhapja ne kavitete natyrale dhe ne siperfaqet e organeve.** Eshte menyre metastazimi, e verifikuar ne te gjitha ato raste, kur neoplazia malinje penetron ne nje hapsire natyrale si ne kavitetet peritoneale, perikardiale, pleurale, subaraknoidale, artikulare etj. Shperndarja e neoplazive me kete rruge eshte tipike per karcinomat e vezoreve, ku e tere siperfaqia peritoneale mbulohet me nje shtrese qelizash neoplazike te deskuamuara nga masa kryesore, te cilat bien ne peritoneo, ku mbeten te kufizuara ne keto nivele, pa depertuar ne thellesi te organeve. Shkeputja dhe mbjellja e qelizave neoplazike ne peritoneum, favorizohet nga humbja e kohezionit, humbja e adezionit te qelizave karcinomatose, por dhe nga prania e



nje filmi te holle likuidi i pranishem ne siperfaqen e peritonit, qe sherben si nje mjet transporti i qelizave neoplazike mbi siperfaqen e serozes te zorreve. Shperndarja e neoplazive mund te shkaktohet dhe me transportin mekanik te qelizave nga instrumentat dhe nga duart e kirurgut gjate nderhyrjeve kirurgjikale, kur nderhyjne per heqien e neoplazive intraorganore, si ne melçi, ne ovare etj.

**Perhapja me rruge limfatike.** Transportimi me enet limfatike eshte rruga me komune e perhapjes te karcinomave, por dhe per sarkomat. Vete neoplazite nuk kane vaza limfatike funksionale, por enet limfatike ne kufijt e mases tumo-rale, jane te mjaftueshme per shperndarjen limfatike te qelizave neoplazike.

Perhapja me rruge limfatike e impianteve qelizore metastatike, implikon ne vazhdim limfonodujt rajonal, madje tere vargun e limfonodujve respektiv. Nga kjo veçori, rezulton se shpesh, shenja e pare klinike e nje neoplazie malinje eshte zmadhimi i limfonodi rajonal (nga metastazat), qe emertohet "*limfonodi roje*" dhe qe eshte objekt i biopsise diagnostike, sidomos ne neoplazite e gjirit.

Klinikisht, zbulimi i "*limfonodit roje*" kryhet nepermjet injektimit te gjurmuesve radiomarkues ose te lendeve ngjyruese, ose dhe me kombinimin e te dyjave dhe me pas, behet konfirmimi i diagnozes me ekzaninimin histopatologjik. Ne diagnozen e metastazave te karcinomes se gjirit, ka rendesi njohja e rrugeve te drenazhit limfatik, qe jane dhe rrugët e levizjes te metastazave. Kur karcinoma eshte ne kuadratin e siperm te jashtem te gjirit, qelizat metastazojne ne limfonodet e sqetullave; ne karcinomat e kuadratis te siperm te brendshem, metastazat shkojne ne limfonodujt torakal te vendosur gjate arteries mamare te brendeshme dhe ne vazhdim arrihen limfonodujt intraklavikulare dhe supraklavikulare.

Identifikimi i "*limfonodit roje*" dhe kryerja e biopsise, sot po perdoren me sukses per te verifikuar metastazat e melanomave te lekures, te kancereve te kolomit etj. Ne shume raste, limfonodet rajonale sherbejne si barriera per te penguar perhapjen e metejshe ne neoplazise, fenomen ky, i lidhur me ndalimin e qelizave neoplazike ne strukturat limfonodulare, ku nuk perjashtohet mundesia dhe te shkaterrohen. Prania e qelizave neoplazike dhe e antigeneve te tyre specifike te çliruara ne keto rrethana, nxisin nje pergjigjie imunitare, qe kontribuon ne shkaterimin dhe eliminimin e ketyre qelizave. Ne procesin e eliminimit te qelizave neoplazike nderhyjne limfocitet NK, te pasensibilizuara imunologjikisht, qe i vrasin qelizat neoplazike. Drenimi i detriteve qelizore, se bashku me antigenet tumorale, provokojne hiperplazi reaktive te limfonodeve, qe shoqerohet dhe me implantimin e ritjen e qelizave neoplazike ne limfonod. Hiperplazia folikulare shprehet me proliferim te qelizave T parakortikale dhe me zhvillimin e histiocitozes reaktive ne sinuset e nyjeve limfatike.

Kur embola neoplazike e kapercen barrieren e pare limfonodale, qelizat e vagabonde hyjne ne vazat limfatike afferente dhe ne vazhdim kolonizojne stacione te tjera te me pasme, madje udhetojne gjithnje e me larg, deri sa arrijne duktusin torakal dhe nga ketu hyjne ne qarkullimin venoz, duke u bere burim zhvillimi i metastazave limfohematogene ne organe te largeta. Mund te ndodhi, qe prania e qelizave neoplazike te bllokoj vazen limfatike e kesisoj pengon udhetimin e me tejshe me metastazes dhe shperndarjee e neoplazise ne organe te tjera. Megjithate dhe ne se krijohet ky bllokim, dukuria e metastazimit nuk ndalohe, pasi ndodh fenomeni i shperndarjes retrograde i neoplazise.

**Shperndarja me enet e gjakut,** realizohet kur qelizat neoplazike depertojne ne kapilaret dhe ne venulat, ku udhetojne me rrjedhen e gjakut arterial e venoz, deri sa ndalen ne organet me te afert. Shperndarja me rruga hematogene preferohet si nga sarkomat dhe nga karcinomat (pulmonare, renale, te gjirit, te tiroides, te prostates etj). Rruga me e shpeshte eshte perhapja me enet venoze, se ajo arte-



riale, por shpërndarja nepermjet arterieve mund të ndodhi dhe kur qelizat neoplazike hyjnë në kapilaret ose në anastomozat arterio-venoze, si ndodh me karcinomen ovariale, që dergon metastaza në pulmone. Arteriet i kanë paretet të trasha dhe me pak të depërtueshme nga qelizat neoplazike, në krahasim me paretet e holla të venave. Kur hyjnë në brendësi të venes, qelizat neoplazike transportohen me gjakun, duke ndjekur rrjedhën drenuese, ku udhetojnë në trajte embolash qelizore dhe ndalojnë në rrjetin kapilar me të afert. Mushkerite (Fig. 8. 31) dhe mëlçia janë organet me të preferuara për metastazat me rrugë hematogene. Disa neoplazi pelqejnë venat si p.sh karcinoma e veshkes, që pasi invadon trungun kryesor të venes renale, arrinë venen kava të poshteme, nga ku qelizat vagabonde, udhetojnë me gjakun e shkojnë në zemrën e djathtë.

#### **Heterogjeniteti i neoplazisë.**

Neoplazite malinje perbehen nga disa nenpopullata qelizore, që ndryshojnë mes tyre nga cilësitë biologjike si antigeniteti, kariotipi, shpejtësia e rritjes, prania e receptoreve hormonal, aftësia për të invaduar dhe për të prodhuar metastaza. Këto tipare sugjerojnë se ky heterogjenitet i qelizave neoplazike është pasojë e mutacioneve të fituara nga qeliza genetikisht e paqëndrueshme e në replikim të vazhdueshëm. Qeliza pasi ka pësuar ekspansionin klonal, formon një neoplazi solide të përbërë nga grupe të ndryshme subklonesh qelizore, ndër të cilat disa kanë veti invazive, të tjerat janë metastatike, disa kërkojnë praninë e faktoreve të rritjes, disa shprehin cilësi antigenike, ndërsa të tjerat janë joantigenike.

Heterogjeniteti lidhet dhe me gjendjen e perkufizuar “progresioni i neoplazisë”, pra aftësia progresive e neoplazisë për të fituar karakteristika individuale të veçanta si invadimi, metastaza, antigeniteti, për t’u përgjigjur stimujve hormonal etj. Sipas këtij koncepti, nga një neoplazi heterogene mund të izolohen nenpopullata qelizash me funksione për të krijuar metastaza, në krahasim me popullata të tjera qelizore, që ndertojnë të njëjten neoplazi. Shembull tipik është karcinoma bazoqelizore, për të cilën dikur mendohej se nuk jep metastaza, por vetëm invadon indet, ndërsa në fakt një klon qelizor i kësaj neoplazie zhvillon metastaza në limfonodujt rajonal. Disa nga neoplazite e fitojnë aftësinë metastazuese që në fazat e hershme, ndofta që në gjendjen in situ, ndërsa të tjerat e manifestojnë me vone, si ndodh me karcinomen bazoqelizore.

Qelizat metastatike, pavaresisht nga organi ku mbillen e proliferojnë dhe pse modifikohen, ende ruajnë ngjashmëri morfologjike me qelizat nga rrjedhin. Kjo cilësi ndihmon të percaktohet organi i origjinës, sidomos në biopsite e limfonodeve, që janë indi më i shpeshtë i shfrytëzuar nga klinikisti për diagnozën e neoplazive. Në rast se në një biopsi të mëlçisë (agobiopsia), shihen struktura adenokarcinome me qeliza mucinoze, diagnoza morfologjike konfirmon metastazën në mëlçi të adenokarcinomes së stomakut.

Metastazat në raport me neoplazinë paresore, mund të jënë: a. *te hershme*, kur diagnostikohet para se të diagnostikohet neoplazia paresore (limfomat); b. *metastaza sinkrone*, kur diagnoza klinike e metastazës perkon në kohe me diagnozën e neoplazisë paresore; c. *metastaza metakrone* (e voneshme), shfaqet dhe diagnostikohet, pas heqies kirurgjikale të neoplazisë paresore.

#### **8. 4. GRADA E DIFERENCIMIT (GRADING) DHE STADI EVOLUTIV (STAGING)**

Bashkëpunimi i mjekut klinikist me anatomopatologun, për të diagnostikuar dhe për të identifikuar shkallën e malinjitetit të një neoplazie, merr rëndësi klinike, pasi ndihmon të adoptohet strategjia e mjekimit, të vlerësohet prognoza e të



semurit dhe te programohen masat parandaluese per kolektivin. Per kete qellim, ne studimin e vleresimin e neoplazive merren ne konsiderate kritere te shumte, nder te cilet vlen te trajtojme disa nga me te rendesishmit.

**Tipi i neoplazise.** Identifikimi i tipit histologjik, krahas daignozes, qe diferencon ne se eshte neoplazi beninje ose malinje, ndihmon klinikistin ne vleresimin e sjelljes biologjike te neoplazise, vleresohet potenciali i ecurise dhe i aftesive per rritje ekspansive ose invazive. Kur ndodhemi para nje karcinome bazoqelizore, me diagnozen morfologjike, klinikistit i sugjerohet se kjo neoplazi rritet ngadale, por mund te japi metastaza rajonale, ndersa kur diagnostikohet nje limfome, i sugjeron se neoplazia do te kete rritje te shpejte dhe perhapje te hereshme.

**Lokalizim.** Mund te kushtezoje prognozen e te semurit. E njejta neoplazi, por e lokalizuar ne organe te ndryshme ka ecuri te ndryshme. Nje karcinoma me qeliza skuamoze e keratinizuar e lekures ka shprehje kliniko-biologjike, qe zgjat ne kohe dhe ka prognoze me te mire se e njejta karcinome me qeliza skuamoze e keratinizuar e zhvilluar ne ezofag, e cila ka malinjitet te larte dhe krijon pasoja me te renda per te semurin.

**Koha e zgjatjes, përhapja lokale, prania ose mungesa e metastazave.** Keta faktore jane te nderlidhur mes tyre. Neoplazia, qe zgjat shume kohe, ka probabilitetin me te larte te invadoje lokalisht e te japi metastaza ne distance, ne krahasim me nje neoplazi qe sapo ka filluar. Duke vlersuar konceptin kohe, mjeku duhet te veproje sa me shpejt pas diagnozes, sepse neoplazia trajtohet me lehte ne fazat e hereshme, ndersa mund te behet e pakurueshme, ne se vonohemi.

**Kushtet fizike të përgjithëshme.** Ne pacienta te kequshqyer, ose me imuno-deficience, ose me dekompensimi kardiovaskular, neoplazite rriten me ritme me te shpejta, madje kur shoqerohen me nderlikime inflamatore bronkopulmonare perfundojne me shpejt ne vdekje. Prania e diabetit te sheqerit e kushtezon ecurine e neoplazise malinje, madje dhe rezultatin e mjekimit.

Per t'i dhene karakter zbatues prognostik e terapeutik diagnozes morfologjike, perdoren sisteme te shumte klasifikimi e shkallezimi semikuantitative te neoplazive, nder te cilet permendim graden e diferencimit histologjik (grading) dhe stadin e perhapjes (staging).

#### 8.4.1. Grada e diferencimit.

Grada e nje neoplazie bazohet ne vleresimin e struktures histologjike, ose me sakte ne shkallen e diferencimit citologjik te qelizave neoplazike e te shpejtesise se rritjes, karakteristika keto qe shprehin agresivitetin dhe nivelin e malinjitetit te neoplazise. Natyrisht behet fjale per parametra dinamike, qe ndryshojne ne kohe, ose qe mund te influencohen nga proceset e rritjes e te progresionit te neoplazise dhe qe ne kompleks shfrytezohen per diagnozen, per mjekimin dhe per te vlersuar prognozen e pacientit. Pergjithesisht diferencimi i neoplazise eshte jo i plote ose i dizordinuar, duke u shprehur me humbje te ngjashmerise morfologjike dhe funksionale (*citootipia neoplazike*). Edhe arkitektura indore rezulton e ndryshuar, kaotike e çrregullt, pasi proliferimi i shthurur neoplazik nuk respekton njesite strukturale ndertimore te indit normal (*histootipia neoplazike*).

Ne analizen histopatologjike te neoplazive, vleresimi i anaplazise, i atipise citologjike dhe histioatipia indore, kryhen ne veçanti pavaresisht se bashkekzistojne. Per keto qellime perdoret klasifikimi sipas Border, qe ka propozuar kritere gradesh te ideuara nga ecuria natyrale e karcinomes spinoqelizore te lekures, e zbatueshme dhe per shume karcinoma te tjera.

Neoplazite vleresohen ne kater grade malinjiteti sipas shkalles se anaplazise. Ne perpjekje per te kufizuar subjektivitetin ne gjykimin diagnostik te neoplazise,



se pari behet përcaktimi i karcinomes sipas shkallës së diferencimit qelizor (grada kodifikohet me germen G), i ndarë në grupet e mëposhtme:

- G0 - pamje normale e indit të ekzaminuar;
- G1 - karcinoma e diferencuar mirë,
- G2 - karcinoma e diferencuar mezatarisht,
- G3 - karcinoma e padiferencuar.

Kjo mënyrë diferencimi i njësion kriteret e vlerësimit, nëse marrim në konsideratë gradën e atipisë qelizore dhe atë indore të neoplazisë. Në korespondencë me malinjitetin, neoplazite beninje vlerësohen me gradën "0", ndërsa format malinje në vazhdim ndahen në tre grade progresive. Grada e malinjitetit shërben për të vlerësuar dhe shpejtesinë e rritjes së neoplazisë dhe prandaj e metastazave, në bazë të cilave ndahen në dy grupe mëdha: neoplazi me grade të ulët malinjitetit (pa metastaza) dhe neoplazi me grade të larta malinjiteti (me metastaza).

Për neoplazite, që nuk mund të gjykohej diferencimi në bazë të kriterëve citologjikë, përdoret numuri i mitozave, si veprohet për karcinoidin dhe sarkomat, ku këto të fundit ndahen në tre grade sipas kriterëve: grada I – ka më pak se dy mitozat në një fushe mikroskopike; grada e II - 2 deri 4 mitozat për fushe; grada e III – më shumë 4 mitozat për fushe mikroskopike të ekzaminuar.

Për të treguar vlerat aplikative të klasifikimit sipas gradeve të neoplazive malinje, po prezantojmë klasifikimin histologjik të karcinomes uroteliale të veshikës urinare. Termi karcinoma me qeliza kalimtare të veshikës urinare, aktualisht nuk keshillohet, sepse nuk është specifik dhe sepse ekzistojnë dhe karcinoma të tjera me qeliza kalimtare, si p.sh. disa histiotipe në kavitetin paranazal dhe në ovarët. Me të drejtë sot përdoret termi karcinomat uroteliale të veshikës urinare. Për këtë qëllim kemi përdorur klasifikimin e WHO - 2004, i cili ka aplikim të gjërë praktikë për diagnozën, për strategjinë e mjekimit dhe për prognozën.

**Papilloma, grada 0.** Është neoplazi beninje e rrallë, kryesisht e zhvilluar në subjekte me moshe të re, e karakterizuar me rritje papillare të epitelit urotelial të veshikës urinare (Fig. 8. 32). Çdo degezim papillar paraqitet si një zgjatim i holle, në trajtë gishteze, i formuar nga një bosht elegant indi bashkëlidhës dhe vaskular. Epiteli veshës mbështetet në membranën bazale, mbi të cilën shtrëzohen rrathë qelizash të uroteliale, të diferencuara mirë, pa mitozat, pa diferencë me urotelin normal (Fig. 8. 33). Në papillomat, citokeratina 20 shprehet vetëm në qelizat ombrellë të sipërfaqes të urotelit. Rastet me papilloma inverse, që zhvillohen kryesisht në trekëndëshin perimeatus, zhvillohen dhe në subjekte të moshuar.

**Neoplazia uroteliale papillare me potencial të ulët malinjiteti.** Në këtë neoplazi, që mund të jetë e vetme ose multiple, shihet zmadhim dhe shtim i rritjeve papillifere, të cilat vishen me shumë shtresa qelizash uroteliale, të vendosura me rregull arkitektonik, por me atipitë të lehta citologjike. Uroteli i rritjeve papillifere është i mbuluar në sipërfaqe në mënyrë elegante nga një rrathë qeliza ombrellë, që i kanë berthamat anizometrike, lehtësisht të zmadhuara dhe me polarizim (Fig. 8. 34). Papilloma recidivon shumë rrallë, ndërsa neoplazia me potencial të ulët malinjiteti, pas heqjes kirurgjikale, rishfaqet në 35 – 47 % të rasteve, por pa progresim të grades dhe as të stadit.

**Karcinoma uroteliale papillare (jo invazive), me grade të ulët malinjiteti.**

Në ekzaminimin endoskopik rezulton se lokalizimi dhe pamja ngjajnë me atë të neoplazive uroteliale me potencial të ulët malinjiteti. Histologjikisht, rritjet papillare kanë arkitekture të rregullta, qelizat uroteliale kanë intensifikim të dukurive proliferative, për çka e rrisin masën neoplazike. Qelizat uroteliale janë lehtësisht polimorfe, polimetrike, kanë berthamat hiperkrome dhe me humbje të polaritetit dhe janë anisometrike. Mitozat janë të pranishme vetëm në shtresën bazale.



Ne disa sektor sipërfaqësor të urotelit prishet shtresëzimi i qelizave ombrelle, ndërsa qelizat e shtresave të thella të urotelit formojnë grumbullime vatrore të çrregullta, disa qeliza janë të mëdha të zgjatura, me vendosje të ngjeshur, ndërsa të tjerat janë të vogla dhe me berthama hieprkrome (Fig. 8. 35). Kjo neoplazi recidivon në mbi 50 % të rasteve.



Fig. 8. 32. Skema e papillomes të fshikës urinare.

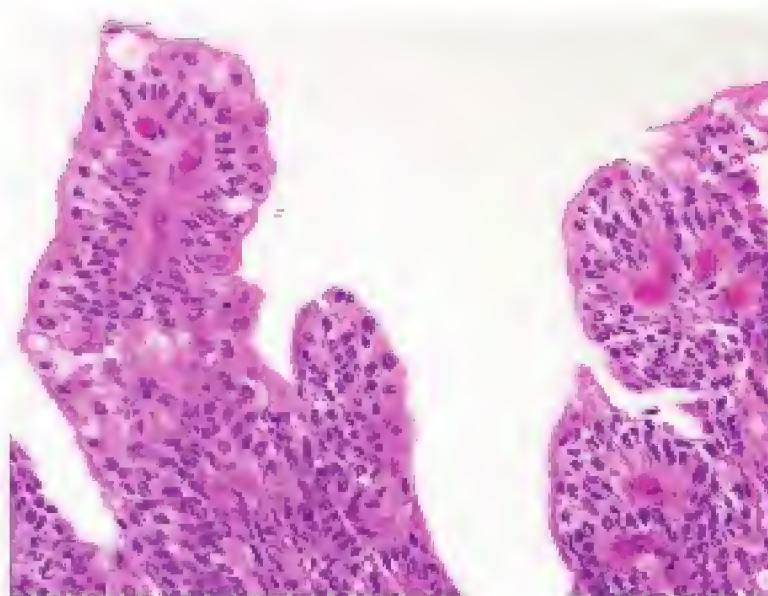


Fig. 8. 33. Papilloma - grada 0.

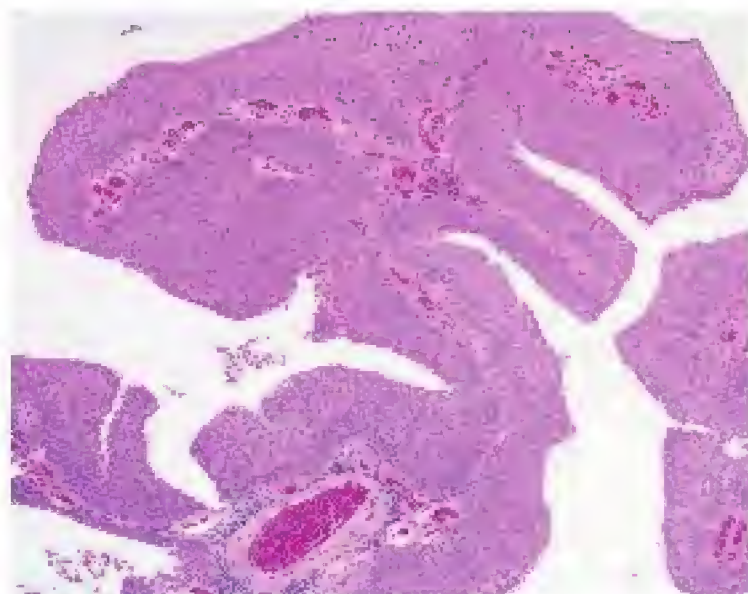


Fig. 8. 34. Neoplazia papillare me potencial të ulët malinjiteti.

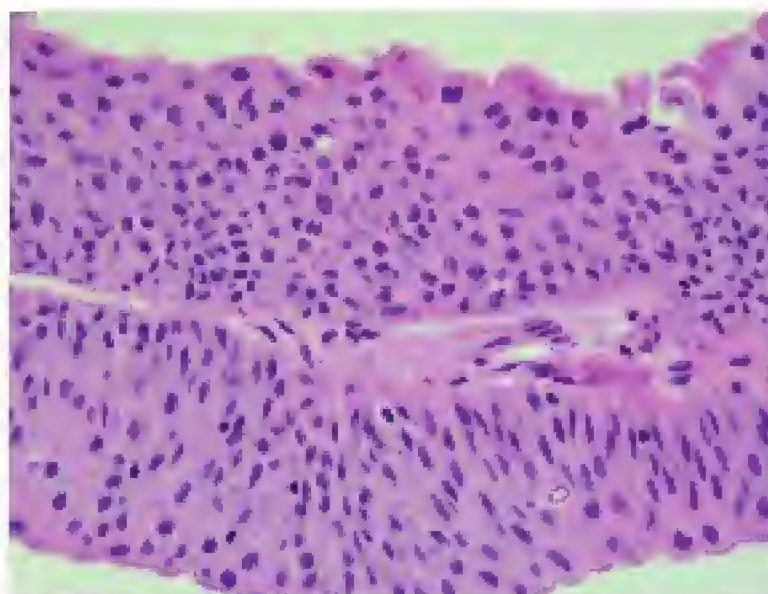


Fig. 8. 35. Karcinoma uroteliale me grade të ulët malinjiteti.

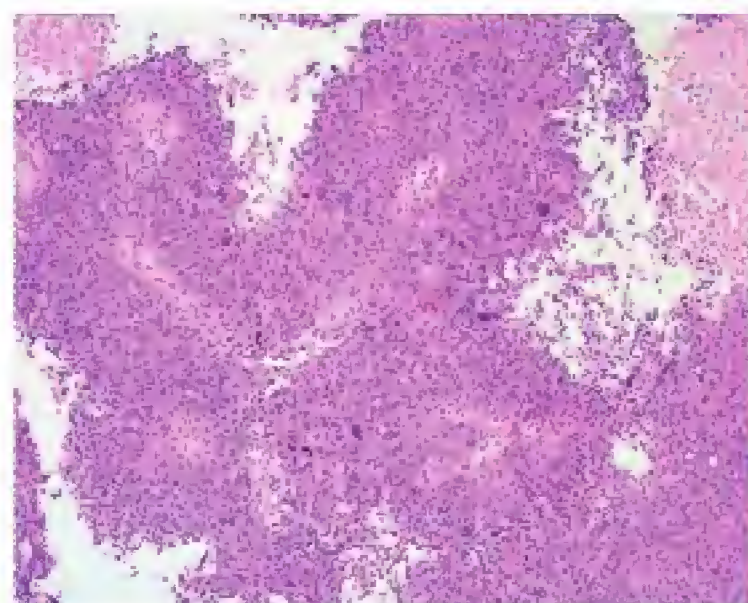


Fig. 8. 36. Karcinoma me grade të lartë malinjiteti.

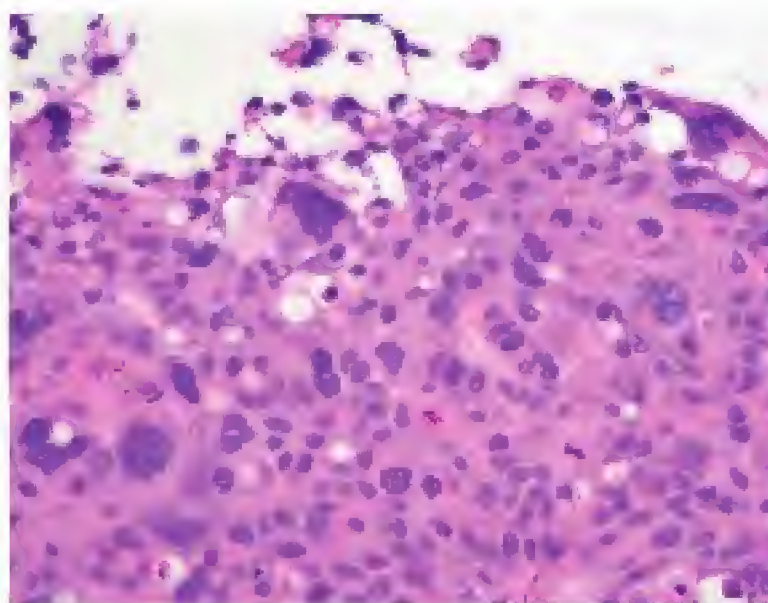


Fig. 8. 37. Karcinoma me grade të lartë malinjiteti (pamje e zmadhuar).

**Karcinoma uroteliale papillare me grade të lartë malinjiteti.** Prezantohet si mase e vetme ose multiple papillare, jo rrallë dhe në formë nodulare, e shoqëruar me hematuri mikroskopike ose makroskopike. Mikroskopikisht, shprehet me shtim-in e shtresave qelizore të urotelit, me prishje të arkitektures të ritjeve papillifere (Fig. 8. 36). Qelizat neoplazike në pjesën më të madhe humbin ngjashmerinë me



epi-telin urinar normal, duke u shprehur me polimorfizem dhe anaplazi qelizore. Ky dizorganizim qelizor, çon në prishje të shtresezimit, shtohen mitozat atipike, formohen nekroza fokale, madje grupe qelizash e depertojnë membranën bazale dhe invadojnë stromën.

Epiteli neoplazik veshes i rritjeve papilifere është i çrregullt, qelizat ombrelle humbin kohezionin dhe deskuamohen, qelizat e tjera shprehin polimorfizem të avancuar, anaplazi dhe atipizem, prishet polariteti nukleare, janë të pranishme mitozat të shumta (Fig. 8. 37). Në studimet imunohistokimike rezultojnë mbishprehje difuze e citokeratinës 20, e p53 dhe e p63. Neoplazia me këtë gradë histologjike infiltron në thellesi paretin e veshikës urinare, madje ka dhënë metastaza.

#### 8. 4. 2. Stadi evolutiv.

Percaktimi i stadeve të neoplazisë, bazohet në vlerësimin kompleks të zhvillimit të një neoplazie maligne në individë të veçantë, në përmasat e rritjes dhe të shtrirjes lokale të neoplazisë, të pranishmë ose mungesës të metastazave në limfonodet rajonale dhe në distanca në organe. Në një aspekt, stadizimi përfaqëson një tentativë praktike për të gjykuar mbi shkallën e përhapjes dhe të pasojave klinike, që shpreh neoplazia maligne.

Sistemi më i përdorur në stadizimin e evolutiv të neoplazive maligne është kodifikuar nga Unioni Ndërkombëtar Kunder Kancerit (UICC) dhe i shprehur me sistemin TNM. Në praktiken klinike, aplikimi i këtij sistemi bazohet në përshkrimin "ad hoc", sipas tipave të ndryshme të neoplazive e në persona të veçantë. Në fakt sistemi TNM ka gjetur aplikim masiv, por për disa neoplazi nuk ka ato vlera të përgjithshme që ka për masën më të madhe të këtyre sëmundjeve. Kështu për melanomën, dimensionin është parameter i fundit, ndërsa ka rëndësi përshkrimi i invazionit, i depertimit në thellesi sipas kriterëve kuantitativë të përshkruara nga Klark e Breslow.

Në bazë të sistemit TNM vlerësohen disa parametra:

- p** – vlerësohet neoplazia paresore,
- T** – merr në konsideratë përmasat dhe shtrirjen lokale të neoplazisë.
- N** – vlerëson interesimin e mundshëm të limfonodeve rajonale nga neoplazia paresore;
- M** – ekzistenca ose mungesa e metastazave në rajonale e në distanca.

Për të treguar përparësitë e sistemit TNM po paraqisim stadizimin të karcinomes së gjurit, një neoplazi e shpeshtë në femrë, me probleme mjekësore dhe shoqërore të mëdha:

- pTX** – nuk ekziston asnjë lloj neoplazie.
- pT0** – nuk shihet neoplazia paresore.
- pTis** – karcinoma in situ, ose karcinoma intraepiteliale jo infiltrante
- pT1** – neoplazia paresore ka përmasa nën ose të barabarta me 2 cm.
- pT2** – rriten përmasat e masës neoplazike nga 2 deri 5 cm.
- pT3** – masa neoplazike arrin përmasa më 5 cm.
- pT4** – neoplazia përhapet në paretin torakal e në lekuren e gjoksit.

Krahas stadizimit mbi bazën e përmasave të neoplazisë, traguesi **pT** mund të shfrytëzohet dhe për kualifikimin e mobilitetit ose të fiksimit të neoplazisë në muskulin pectoral. Për këtë qëllim përdoren gjerat **a**, **b** e kështu neoplazia mund të stadizohet në këtë formë:

- pT1a, pT2a, pT3a** (kur masa neoplazike është e levizeshme)
- pT2b, pT3b, pT4b** kur neoplazia është e fiksuar me paretin e gjoksit, çka shpreh shkallën e avancuar të infiltrimit në indet përreth.

**pT4c**, kur neoplazia infiltruesë manifestohet me krijimin e ulçeracioneve në lëkurë.

Në varësi të prekjes së limfonodujve **N**, stadet e neoplazisë paraqiten si më poshtë:

- NX** – nuk ekziston asnjë lloj metastaze.
- N0** – mungesa e metastazave në limfonodujt e sqetullave ("limfonodi roje" – negativ).
- N1** – prania e metastazave në limfonodujt e sqetullave (me përmasa nën 0. 2 cm).
- N1a** – metastaza në limfonodujt arrinë përmasa më 0. 2 cm.



- N1b** - prania e metastazave ne limfonodujt e sqetullave, qe kualifikohen ne baze te numerit te atyre qe preken (1-3 limfonoduj me madhesi  $< 2$  cm, 4-6 limfonoduj me madhesi  $> 2$  cm).
- N2** - limfonodujt e sqetullave me metastaza ne forme paketash.
- N3** - metastaza ne limfonodujt mbi e nen klavikul ose ne limfonodujt mamar interne.

Ne vazhdim te ketyre kriterëve, stadizohen dhe metastazat (**M**):

- MX** - nuk ekziston asnje metastaze
- M0** - mungojne metastazat ne limfonodujt rajonal dhe ne distance
- M1** - jane te pranishme metastazate rajonale dhe ne distance.

Sistemi TNM dhe pse perdor nje gjuhe konvencionale, rezulton i vlefshem ne praktiken klinike, pasi krahas kualifikimit te shkalles se zhvillimit dhe gravitetit te neoplazise, ofron te dhena objektive per te gjykuar mbi prognozen klinike te semurit dhe ne percaktimin e strategjise e te taktikes te mjekimit, qe do te ndjeke mjeku ne trajtimin e te semurit.

## 8. 5. KANCEROGENEZA: BAZAT MOLEKULARE TË NEOPLAZIVE.

Karcinogeneza eshte nje proces progresiv ne nivelin fenotipik dhe genik, qe kalon ne shume faza. Ne se qelizat normale in vitro, ekspozohen ndaj nje agjenti kanceroge, atehere ato do te transformohen dhe do te pesojne nje seri modifikimesh, nder te cilat me te dukeshmet jane proliferimi i pandërprere dhe ndryshimi i morfologjise qelizore. Teresia e ndryshimeve fillestare dhe atyre evolutive, perkufizojne nje gjendje te veçante patologjike, e quajtur transformimi qelizor.

Pavaresisht nga mekanizmat qe provokojne transformimin, qeliza neoplazike manifeston karakteristika molekulare tipike.

### 8. 5. 1. Parimet themelore të ngjarjeve molekulare.

Para trajtimit te shkakesise, te mekanizmave morfopatogjenetike dhe biologjise se neoplazive, do te trajtojne disa parime baze te kancerogenezes, sidomos nderhyrjen e disa mekanizmave molekulare ne zhvillimin e ketyre semundjeve, nder te cilet mund te rendisin:

**Demtimi genik jo vdekjeprurës i qelizës.** Perfaqeson thelbin e karcinogenezes. Demtimet genike, shkaktohen nga veprimi i agjenteve mjedisore (kimike, radiacioni, viruse etj), ose trashegohen nga qelizat germinale (faktor i brendshem). Jo te gjitha mutacionet krijohen nga mjedisi, disa prej tyre jane spontane dhe pavaresisht nga shkaku, qeliza neoplazike jeton me keto demtime genike, madje replikohet ne vazhdimese e kesisoj te behet e « pavdekeshme ».

**Ekspansioni klonal.** Neoplazite me origjine nga nje qelize e vetme pararendese, qe ka pesuar demtimin genik (natyra monoklonale), eshte provuar si teori e vlefshme. Ky aspekt i neoplazise verifikohet ne gra heterozigote per marker polimorfë te lidhur me kromozomin X, si enzimat glukozë-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD), induran-2-sulfataza dhe fosforoglicerat kinaza.

Nga inaktivizimi i rastit i kromozomit X, te gjitha femrat behen mozaike me dy popullata qelizore (izoenzima A dhe izoenzima B te G6PD), kesisoj  $XaXa + XbY$ , do te japin zigote femrore  $XaXb$ . Kur analizohen neoplazite e pacienteve, qe jane heterozigote per markoret te lidhura me kromozomin X, rezulton se ato perbehen nga qeliza, qe permbajne kromozomin ametar aktiv (XA) dhe qeliza me kromozomin ateror (XB). Metoda e perdorur per te percaktuar klonalitetin e nje neoplazie, bazohet ne analizen e metilimit te lokuseve polimorfe te genit te



receptoreve për hormonet androgene humane, i emërtuar HUMARA (Human Androgen Receptor Gene). Shpeshësia e polimorfizmit të HUMARA në popullatë është mbi 90 %, për çka, është e lehtë të përcaktohet origjina klonale e një neoplazie, duke verifikuar nëse të gjitha qelizat, shprehin të njëjtin allel.

Për neoplazite me translokim specifik, si leucemia mielloide, prania e translokimit përdoret për të vlerësuar origjinën klonale. Është verifikuar se riarranzhimi i geneve të receptoreve të imunoglobulinave dhe i receptoreve të qelizave T, janë treguesit e origjinës klonale në limfomat, që rrjedhin respektivisht nga qelizat B dhe nga qelizat T.

**Dëmtimi i geneve rregullatore.** Objektet e dëmtimit të genomes qelizore janë katër klasa genesh normale:

- *proto-onkogenet*, nxisin rritjen e qelizës;
- *genet onkosupresore*, frenojnë rritjen (antagonistët e proto-onkogeneve),
- *genet që drejtojnë vdekjen e programuar të qelizës* (genet e apoptozës)
- *genet që riparojnë DNA qelizore.*

Allelet mutante të protoonkogeneve janë konsideruar dominante, sepse i transformojnë qelizat dhe në prani të alleleve normale.

Me genet onkosupresore ndodh ndryshe, duhet të dëmtohen të dy allelet normale të këtyre geneve, që të zhvillohet transformimi i qelizës, përkundrazi për këtë arsye genet e kësaj familje emërtohen dhe onkogene recesive.

Humbja e funksionit të një geni recesiv, nga dëmtimi i një alleli të vetëm, emërtohet aplainsuficienca. Genet rregullator të apoptozës qelizore janë dominante nëse janë proto-onkogene, ose sillen si gene onkosupresore (Fig. 8. 38).

Genet që riparojnë DNA, e influencojnë në mënyrë indirekte proliferimin, pra dhe mbijetesën e qelizës. Këto gene veprojnë për riparimin e dëmtimeve jodëkujtruese në gene të tjera, përfshi protoonkogenet, genet onkosupresore dhe genet që rregullojnë apoptozën. Në rastin e inaktivizimit të geneve të riparimit të DNA, shfaqen mutacionet e genomes e kësaj ndodh transformimi neoplazik i qelizës. Për këtë arsye, genet e riparimit të DNA konsiderohen antikancerogjene.

Me disa përjashtime, duhet të inaktivizohen të dy allelet e geneve riparues të DNA, që të destabilizojnë genomën, prandaj kur genet e riparimit të DNA janë normale, konsiderohen antikancerogjene.

**Progresioni i qelizës neoplazike.** Zhvillohet në fazë të një pas njëshmë, pra është proces multifazor në nivel fenotipik dhe në nivel genik. Neoplazia malinje fiton tipare të ndryshme fenotipike, që shprehen me rritje autonome, me invadim lokal dhe me aftësi për të dhënë metastaza. Këto tipare fitohen në mënyrë graduale nëpërmjet procesit të quajtur *progresion neoplazik*. Në nivel molekular, progresioni është rezultat i grumbullimit të dëmtimeve genike, që favorizohen dhe nga deficietet në riparimin e DNA.

### 8. 5. 2. Ndryshimet qelizore për transformimin malinj.

Karcinogjeneza është proces progresiv në nivel fenotipik dhe genik. Studimi i këtyre tipareve ka krijuar mundësinë të trajtohen disa aspekte të veçanta të patogenezës molekulare të neoplazive dhe të shpjegojnë si arrijnë agjenti onkogen të shkaktojë dëmtimin genik të qelizës.

Në dekadat e fundit janë zbuluar me qindra gene, që i shoqërojnë neoplazite, disa prej tyre si p53 mutante ndeshet në shumicën e neoplazive solide, ndërsa të tjera si c-ABL me mutacione, vetëm në disa tipa leucemie. Çdo njeri prej geneve ka një funksion, që kur çrregullohet, apo ndryshohet, ndikon në origjinën ose në progresimin e fenotipit malinj. Genet shoqëruesë të neoplazive grupohen sipas



ndikimit ne proceset e fiziologjise te qelizës, pra te funksioneve te reja qe krijojne, te cilet po i prezantojme ne vazhdim:

- *Autosuficiencia e sinjaleve te rritjes*: neoplazite kane aftesi te rriten e te proliferojne dhe pa stimuj te jashtem dhe kjo ndodh nga aktivizimi i onkogeneve.

- *Pandjeshmeria ndaj sinjaleve te ndalimit te rritjes*: qelizat neoplazike mund te mos jene te ndjeshme ndaj disa molekulave, qe frenojne proliferimin e qelizave normale, si ndaj TGF- $\beta$  (Faktori i  $\beta$  i Rritjes Transformuese) dhe ndaj frenuesit direkt te ciklin-dipendent-kinazes (CDK).

- *Shtrirja e apoptozës*: qelizat neoplazike mund te behen rezistente ndaj apoptozës, kur inaktivizohet geni p53, ose nga alteracione te geneve te tjere.

- *Defiqiti i riparimit te DNA*: qeliza neoplazike mund te pesoje difekte ne riparimin e DNA, si pasoje e veprimit te kancerogeneve.

- *Potenciali replikativ i pakufizuar*, lidhet me ruajtjen e gjatesise dhe te funksionit te telomereve.

- *Angiogeneza e zgjatur*: neoplazia nuk mund te rritet pa formimin e nje shtrati vaskular te pershtatshem. Neovaskularizimi i neoplazive nxitet nga faktoret e rritjes per endotelin vaskular (VEGF)

- *Aftesia per invadim dhe per te formuar metastaza*: metastazat jane shkaqet kryesore te vdekjeve dhe varen si nga procese te brendeshme, ose jane te nxitur nga sinjale qe vijne nga indet per rreth.

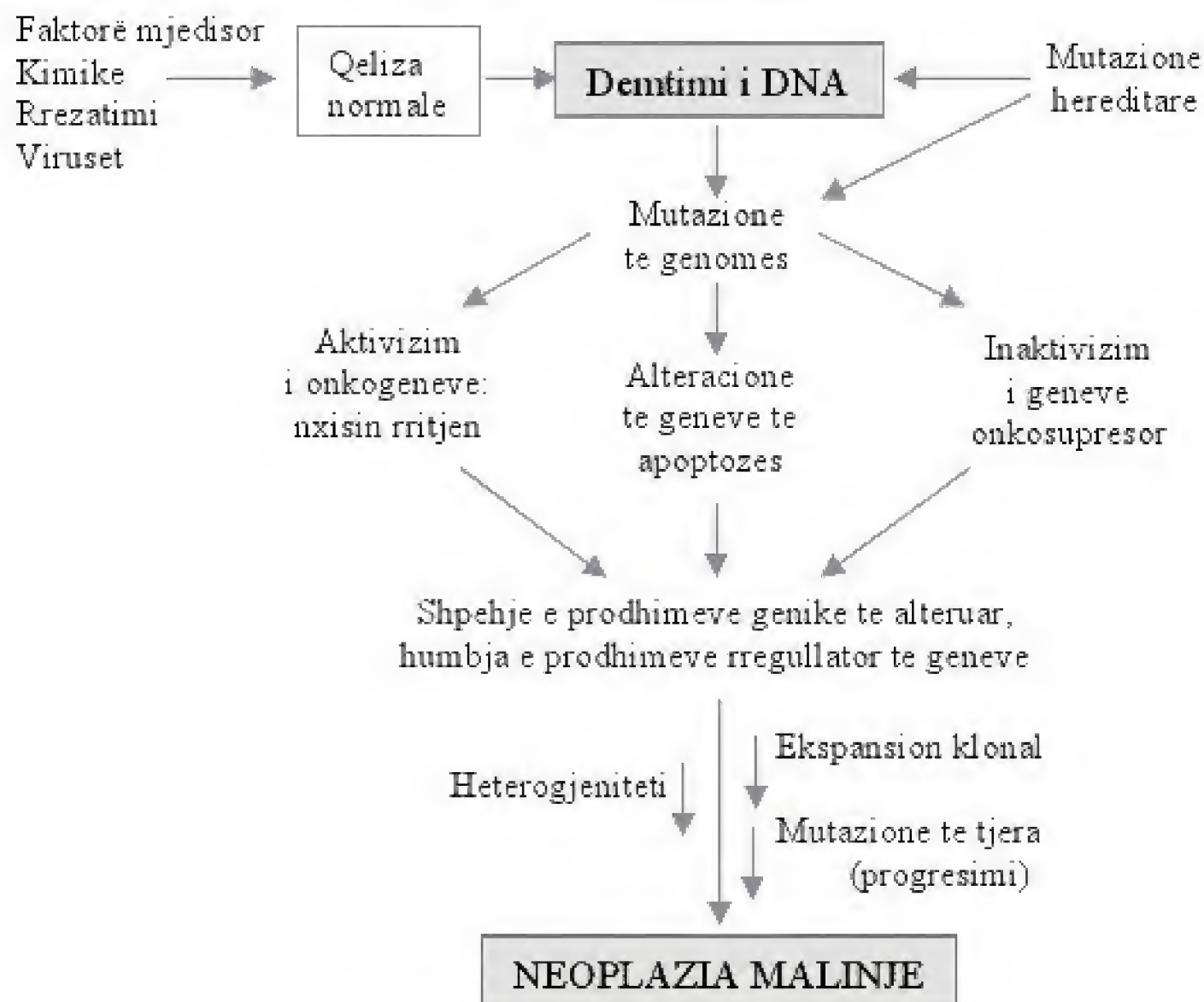


Fig. 8. 38. Skema e mekanizmave patogenetike, qe nderhyjne ne zhvillimin e neoplazise.

Mutacionet e geneve, qe qeverisin keto ndryshime qelizore jane te identifikueshem ne çdo neoplazi, madje nderthuren mes tyre, por rrugët qe çojne ne keto ndryshime, varjojne nga neoplazia ne neoplazi. Kur genet e riparimit te DNA behen inaktive, ose humbin, atehere krijohet gjendje instabiliteti genik, çka favorizon mutacionet e geneve, qe rregullojne funksione te tjera. Per te kuptuar mekanizmat molekular, qe nderhyjne per prishjen e ciklit qelizor, qe eshte fundamen-



tal për zhvillimin e neoplazive, vlen të trajtojmë në mënyrë sintetike mekanizmat, që rregullojnë në mënyrë fiziologjike ciklin qelizor.

### 8.5.3. Cikli normal i qelizës dhe cikli në qelizën neoplazike.

Cikli qelizor përfaqëson një bashkësi ngjarjesh, që në varësi të stimuljeve, rregullojnë rritjen dhe ndarjen e qelizave. Të dy format e ndarjes qelizore, mitoza dhe mejoza, krahas diferencave morfologjike, kanë dhe mekanizma rregullator të përbashkëta, si dhe mekanizma të veçanta të kontrollit në nivel molekular.

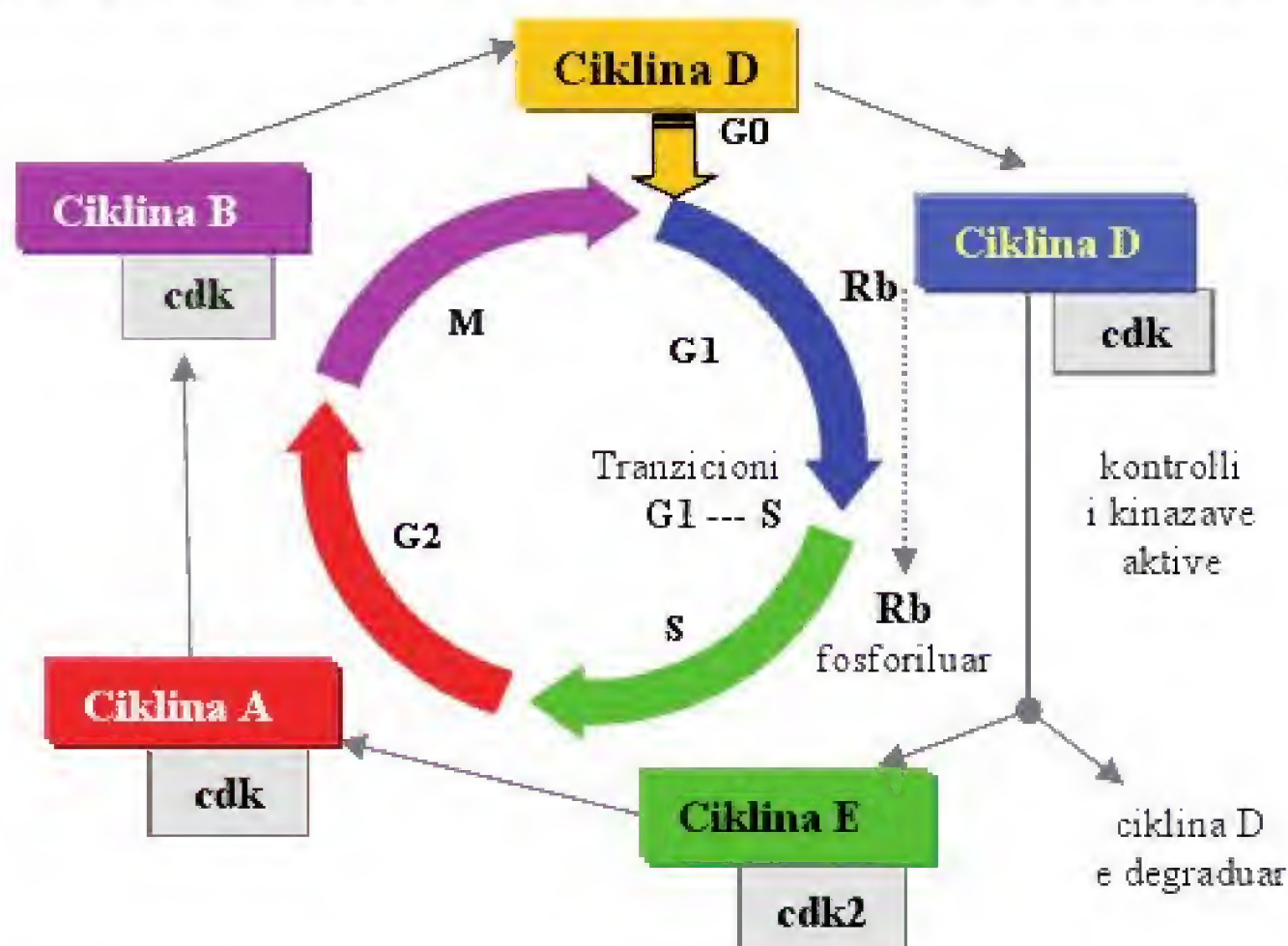


Fig. 8. 39. Skema e rolit të ciklinave dhe cdk, në ciklin qelizor normal.

Cikli i një qelize somatike zhvillohet në disa faza, që çojnë në ndarje të saj metodike. Në fazën G1, qeliza “jeton” dhe zhvillon funksionet e përcaktuara nga procesi i diferencimit. Në varësi të ndryshimeve fiziologjike dhe genike, pra në varësi të komandës nga genet, qeliza në fazën G1, “vendos” të ndahet, duke hyrë në fazën S, që bën dyfishimin e DNA. Në fazën G2, kontrollohen proceset dhe përgatitet mitoza M, që çon në formimin e dy qelizave bija identike. Qelizat në fazën G0 janë në qetësi dhe duhet të rekrutohen për të kaluar në fazën G1, që të replikohen. Progresimi i qelizes në fazat e ciklit drejtohet nga ciklinat (D, E, A, B), nga kinazat-ciklin-dipendente (cdk) dhe inhibitorët e tyre (Fig. 8. 39).

Qelizat normale, ndahet duke respektuar një ekuilibër ndërmjet proliferimit dhe humbjeve qelizore (të plakura, të vdekura me apoptozë, të nekrotizuara). Në indet normale ndarja qelizore rregullohet nga disa mekanizma:

- *kontrolli në distance*: kryhet nga procese neurohormonale dhe metabolike (si e përshkruam në hipertrofie kompensuese në rastet e heqjes të një pjese organi);
- *kontrolli në nivel organi*: kryhet nga kallonet (greq. Callonis-frenues), që janë substanca indore specifike, që bllokojnë mitozat dhe aktivizojnë mekanizmin e rregullimit të rritjes qelizore;
- *kontrolli ndërqelizor*: realizohet me inhibicionin e kontaktit dhe inhibicionin densitet-dipendent. Në kulturat me qeliza normale, rritja qelizore vazhdon deri sa të mbulohet sipërfaqja e terrenit dhe kur qelizat takohen njëra me tjetrën, ndalohej replikimi qelizor, madje kur qelizat takohen nxiten molekulat e informacionit të membranës qelizore, që ngacmojnë kallonet dhe bllokohet ndarja;



- *kontrolli ne nivel brendaqelizor*: eshte me i sofistikuar dhe perfaqeson nje sistem te kapjes dhe te transmetimit te sinjaleve deri ne berthamen qelizore. Pra receptoret e membranes qelizore kapin sinjalet e rritjes e ne vazhdim nxitet cikli qelizor, qe kryen riprodhimin e qelizes ne nje hapsire kohore ndermjet dy mitozave. Cikli qelizor kalon ne disa faza:

- Faza G1: kryhet sinteza e perberesve qe do te ndertojne DNA (zgjat disa ore, deri ne disa dite). Qelizat somatike ne kete faze jane diploide.
- Faza S: sinteza e DNA, dyfishimi i pasurise genike te qelizes (zgjat 8-20 h).
- Faza G2: pergatit qelizen per mitozen (zgjat 2 – 4 ore), kesisoj kontrollohen proceset qe ndodhin ne fazat e me pareshme dhe pergatitet ndarja mitozike.
- Faza M: mitoza qelizore (zgjat 1 – 2 h). Mitoza kalon ne disa faza: profaza-prometafaza-metafaza-anafaza-telefaza, qe çojne ne formimin e dy qelizave bija identike
- Faza G0: qelizat jane ne qetesi dhe duhet te rekrutohen per te kaluar ne fazen G1, qe te fitojne aftesine replikuese, ose te vdesi me apoptotoze.

Pas fazes M, qeliza kalon ne nje gjendje te quajtur “pika kufizuese”, ku duhet te vendosi ne se te hyje ne nje cikël te ri ndarje (G1), ose te kaloj ne qetesi (G0) per t’u diferencuar. Ecuria e ciklit qelizor, qeveriset nga kompleksi proteinik biomolekular MPF (Mitosis Promoting Factor), qe lehteson hyrjen e qelizes ne fazen e mitozes. Ky kompleks perbehet nga dy grupe proteinash:

- 1) proteina serina/treonina/tirozinkinaza (p34cdc2), e prodhuar nga geni cdc2 (cell division cycle), e cila pasi aktivizohet nga fosforilimi dhe defosforilimi ne pika te ndryshme te molekules, nderhyne per te kaluar qelizen nga faza G2 ne M;
- 2) ciklina B, qe behet aktive vetein pasi lidhet me p34cdc2.

Progresimi i qelizes ne fazat e ciklit drejtohet nga grupi i ciklinave, nga cdk dhe nga inhibitoret e tyre. Grupi i cdk e udheheq ciklin qelizor pasi jane aktivizuar nepermjet fosforilimit, ku lidhen me nje prej pjestareve te familjes se ciklinave, ndersa vete ciklinat, sintetizohen gjate fazave specifike te ciklit qelizor, ku kryejne aktivizimin e cdk. Pasi kryejne keto funksione, niveli i ciklinave qelizore ulet menjehere, madje per kete arsye u emertuan ciklina. Deri tani jane identifikuar 15 tipe ndermjet tyre ciklinat D, E, A dhe B shfaqen ne vazhdimesi te ciklit qelizor, duke u lidhur me nje ose disa cdk.

**Fosforilimi i RB dhe Ciklina D.** Ciklina D ekziston ne tre forma (D1, D2, D3), te cilat zakonisht pershkruhen te grupuara dhe ashtu si ciklinat e tjera, jane te paqendrueshme dhe degradohen nga ubiquitina-proteosoma. Ardhja ne qelize e sinjaleve te jashtem (faktoret e rritjes, integrinat, si dhe myc, Ras dhe gene te tjere), aktivizojne rrugët e tejçimit te sinjalit, qe çojne ne sintezen dhe qendruesmeri te ciklines D, e cila shfaqet e para ne ciklin qelizor (ne gjysmen e dyte te fazes G1), ku lidhet me cdk4, duke formuar kompleksin enzimatik ciklinD/cdk4, i cili fosforilizon RB, e lokalizuar ne grupin E2F/DP1/RB te berthames te qelizes dhe kesisoj liron aktivitetin transkriptues te proteines E2F, duke kontribuar, qe cikli te kaloje nga faza G1 ne fazen S.

Proteina RB e fosforiluar funksionon si çeles molekular, qe e nis ciklin qelizor, ndersa kur hypofosforilohet, e frenon ciklin qelizor, ndal replikimin dhe se bashku me faktorin e transkriptimit E2F, formon nje kompleks inaktiv e te qendrueshem. Molekula e RB te hypofosforiluar, e pranishme ne qelizat quieshente (G0 dhe ne fillim te fazes G1), lidhet me kompleksin proteinik, qe permban E2F dhe me subunitetin e emertuar DP1. Ky kompleks E2F/DP1/RB kur lidhet me promotoret e geneve te ndjeshem per E2F, i inaktivizon keto gene, sepse RB rekruton histonin deacetilazaizotonike, nje enzime, qe krijon kompakesim te kromatines dhe frenim te transkriptimit. Kur qelizat ne gjendje qetesie stimulohen nga



faktoret e rritjes, atehere ne gjysmen e dyte te fazes G1 rritet perqendrimi i ciklines D dhe i ciklines E, qe aktivizojne te dy komplekset ciklinaD-cdk4 dhe ciklinaE-cdk2 (Fig. 8. 40), qe ndermjetesojne ne piken e tranzicionit te fazes G1 ne fazen S, si dhe ne fosforilimin e RB. Kur RB hipofosforilizohet, atehere shkeputet nga kompleksi, duke aktivizuar transkriptimin e geneve objekte te E2F, me rol kryesor ne progresimin e ciklit drejt fazes S. Ne kete aktivitet perfshihen ciklina E, DNA polimeraza, timidina kinaza, dihidrofolatreduktaza etj.

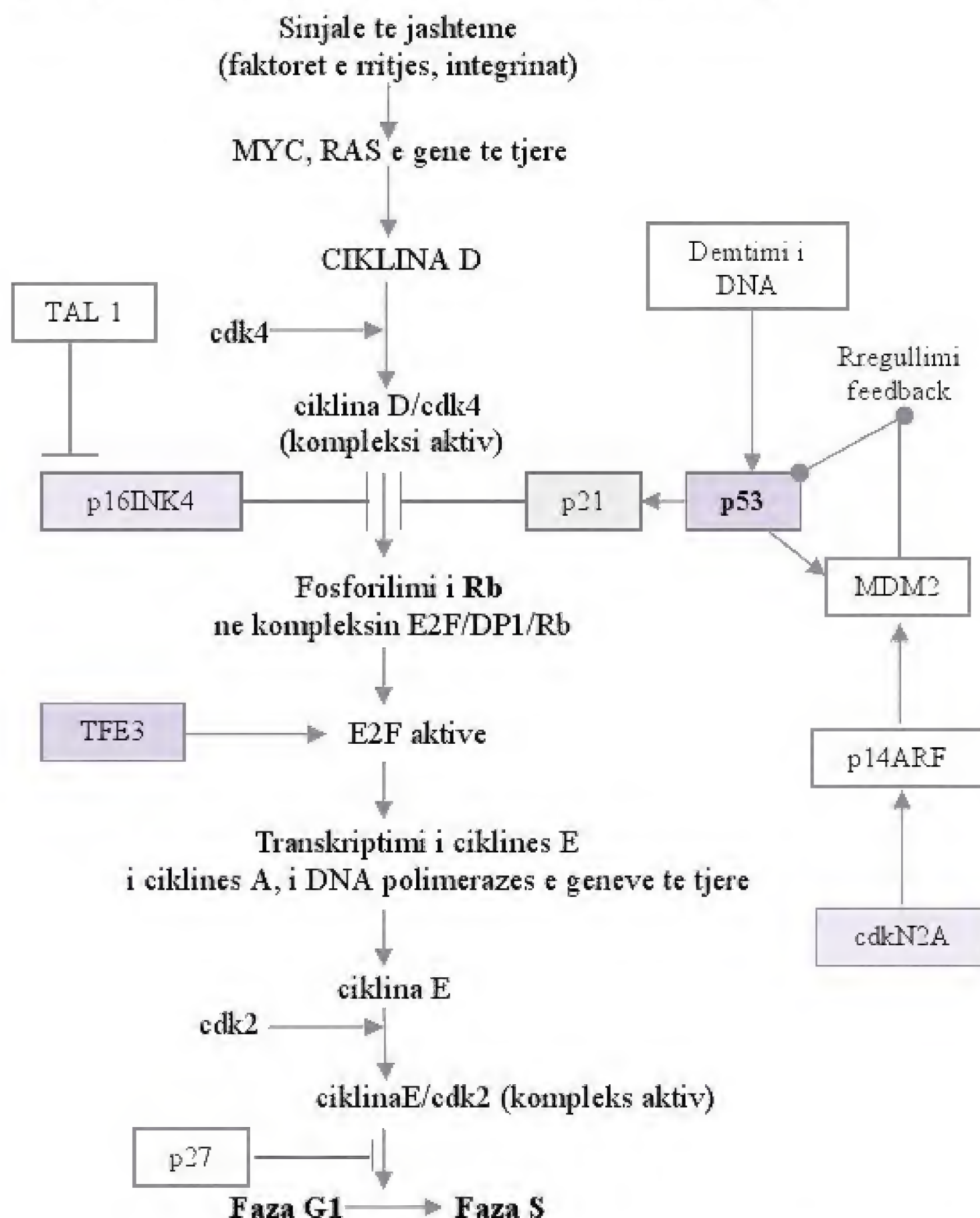


Fig. 8. 40. Skema e rolit te ciklinave, e cdk dhe e frenuesve te cdk ne kalimin nga faza G1 ne fazen S.

Kur qeliza kryen mitozen, nen veprimin e fosfatazave qelizore, grupet fosfate shkeputen nga RB, duke prodhuar formen e hipofosforiluar dhe inaktive te RB e kesisoj i japin mundesi qelizes te filloj ciklin e ri te ndarjes, qe perkon me rifosforilimin e Rb.

**Progresimi i ciklit qelizor ne piken e kalimit te fazes G1 ne S.** Progresimi i me tejshem drejt fazes S dhe fillimi i replikimit te DNA, implikojne formimin e



nje kompleksi aktiv ciklina E/cdk2. Kur E2F aktivizohet, ritet aftesia transkriptuese e ciklines E dhe e polimerazave, qe nevoiten per replikimin e DNA. Ne vazhdim ndodh tranzicioni G2 - M, i cili fillon me transkriptimin e ciklines A te ndermjetesuar nga E2F dhe perfundon me formimin e kompleksit ciklinaA/cdk2, qe rregullon ngjarjet ne profaze te mitozes.

Nje mnder mediatoret e rendesishem, qe e shtyne qelizen tej profazes, eshte kompleksi ciklina B/cdk1, e aktivizuar nga proteinfosfataza (Cdc25), qe fillon te grumbullohet ne berthamen qelizore ne fillimin e profazes. Ne vazhdim, aktivizimi i ciklinaB-cdk1, shkakton degradimin e mbeshtjelleses nukleare dhe fillimin e mitozes. Komplekset ciklinaA/cdk2 dhe ciklina B/cdk1, rregullojne disa ngjarje kritike, te cilat organizojne kalimin nga faza G2 ne fazen M, kesisoj ndihmojne qendrueshmerine e mikrotubujve, ndarjen e centrozomeve dhe kondensimin e kromozomeve. Dalja nga mitozja kerkon inaktivizimin e kompleksit CiklinaB-cdk1. Qeliza e sapo ndare, mund te hyje ne fazen G1 per te filluar nje cikel te ri replikativ, ose kalon ne fazen G0. Mungesa e ciklines E (E1, E2), ose mutacionet e saj, e pengon qelizen te rikthehet ne ciklin qelizor.

**Frenuesit e ciklit qelizor.** Aktiviteti i komplekseve ciklina/cdk, rregullohet nga frenuesit e ciklit qelizor, qe emertohen frenuesit e cdk, ku dallohen dy grupe kryesore: 1. Cip/Kip dhe 2. INK4/ARF (Shih fig 8. 45), te cilet ndalojne zhvillimin e neoplazive, por shpesh i gjejme te alteruar ne neoplazi.

Familja Cip/Kip perbehet nga tre komponente: p21, p27 e p57, qe nderhyjne per te lidhur dhe inaktivizuar komplekset e formuara nga ciklinat me cdk. Aktivizimi transkriptues i p21 kontrollohet nga p53 (geni onkosupresor), por kur p53 peson mutacione, atehere p21 del jasht kontrollit. Funkzioni kryesor i p53 eshte te kontrolloje ciklin, pra eshte roja i pikave te kalimit nga faza G1 ne fazen S dhe e ndalon ciklin kur demtohet DNA qelizore. Ne se ky demtim nuk riparohet, atehere p53 e çon qelizen ne apoptoze.

Lokusi genik INK4a kodifikon per dy proteina te rendesishme: p16INK4 dhe p14ARF (frenues i kinazave), qe bllokojne ciklin qelizor dhe veprojne si onkosupresor. Proteina p16INK4a bashke me ciklinen D, lidhen me CDK4 duke penguar kompleksin ciklin D/cdk4, qe te fosforilizoje RB dhe ne kete menyre ndalojne ciklin qelizor ne fazen e voneshme te G1. Ky gen, shpesh hipermetilohet ne neoplazite humane, kesisoj humb funksionin dhe qeliza vazhdon ciklin pa nderpreje. I njejti lokus genik, qe kodifikon INK4a, kodifikon dhe p14ARF. Pra, proteinat p16INK4 dhe p14ARF e bllokojne ciklin qelizor me mekanizma te ndryshem: p16INK4 vepron mbi kompleksin ciklinaD/cdk4, ndersa p14ARF shkakton degradimin e p53.

**Pikat e kontrollit te ciklit qelizor.** Cikli qelizor i nenshtrohet nje kontrolli te brendshem, qe kryhet ne pikat e kontrollit, njera ne kalimin e fazes G1 ne fazen S, tjetra ne kalimin e G2 ne fazen M dhe e treta ne fund te fazes M. Faza S eshte pika e moskthimit te ciklit, por para se qeliza te shkoje perfundimisht drejt replikimit, ne piken e kontrollit G1 - S, verifikohet prania e demtimeve te mundeshme te DNA. Ne se DNA demtohet, atehere cikli qelizor bllokohet e nxiten mekanizmat e riparimit,por kur riparimi deshton, qeliza vdes me apoptoze. Pika e kontrollit G1 - S e pengon replikimin e qelizes me anomali te DNA. Kur DNA nuk riparohet, ky demtim i transmetohet qelizave bija ne forme mutacioni, ose si rruptura kromozomike, si ndodh me neoplazite.

Demtimet e DNA riparohen dhe pas replikimit, por para se te ndahen kromatidet, pra ne piken e kontrollit G2 - M, ku verifikohet kompletimi i replikimit te DNA dhe ne vazhdim, qeliza mund te nisi mitozen dhe t'i ndaj kromatidet. Kjo pike kontrolli ka rendesi per qelizat e demtuara nga radiacioni jonizues, te cilat e



aktivizojne piken e kontrollit G2 – M dhe kur rrezatimi demton, e ndalon qelizën në fazën G2. Difektet në këto pike shprehen me anomali në kromozome.

Pikat e kontrollit të ciklit qelizor, që të funksionojnë, kanë nevojë për sensorët, me anë të cilëve e „shohin“ demtimin e DNA, kapin sinjalin dhe molekulat vepruese, që me sa duket janë të ngjashme për të dy pikat e kontrollit G1 – S dhe G2 – M. Sensorët janë proteinat e familjes RAD dhe ATM (Ataxia Telangectasia Mutated), ndërsa kapsit e sinjalit përfaqësohen nga familja e kinazave CHK.

Molekulat efektore, ndryshojnë sipas stadi të ciklit qelizor ku veprojnë. Në pikën e kontrollit të tranzicionit G1-S, ndalimi i ciklit qelizor ndermjetësohet kryesisht nga p53, e cila aktivizon p21, që frenon ciklin qelizor, ndërsa ndalimi i ciklit në pikën e kontrollit G2/M, implikon mekanizma, që mund të jenë të varur ose të pavarur nga p53. Difektet në proteinat përberëse të pikave të kontrollit, janë shkak i paqendrueshmërisë gjenike të qelizës neoplazike.

**Kapja e sinjaleve mitogene.** Duke marrë si shembull receptorin EGF, kuptohet se funksioni kapes i sinjalit nga receptori, bazohet në cilësine intrinseke të segmentit të tij intracitoplazmik, që zhvillon aktivitet tirozinakinazike, pas aktivizimit nepermjet veprimit të segmentit ekstraqelizor me ligandin. Aktivizimi për të gjeneruar pergjigje biologjike, bazohet në procesin e autofosforilimit, gjatë të cilit mbetjet e domenit tirozinokinazik të segmentit intracitoplazmik të receptorit, fiksojnë fosfatet nga ATP. Në kushte fiziologjike, ky aktivizim është kalimtar, çka do të thotë se zgjat deri sa të kryhet sinteza dhe dyfishimi i DNA dhe të perfundojë ndarja e qelizës, pra është i vlefshëm vetëm për një cikël qelizor. Tirozinakinazat janë enzima, që i transferojnë fosfatet nga ATP në mbetjet tirozinike dhe sipas rastit nxisin aktivizimin (hiperfosforilimin), ose frenimin (me hipofosforilim). Veprimi i tirozinekinazës të receptorit, fuqizohet në vazhdim nga sistemi i tejçuesve të sinjalit, të nxitur nga nderveprimi i faktorit të rritjes me receptorin dhe nga kjo shtohet përqendrimi brenda qelizor i molekulave që veprojnë si mesazher dytesor, ndër të cilët përmendim hipositotritofosfat (IP3), nukleotidet ciklike (c-AMP dhe cGMP). Këto mesazher aktivizojnë serian-treoninaproteinkinazat (SRP) dhe kalciumdipendentet IP3 (rit C<sup>++</sup> intraqelizor), i cili aktivizon proteinkinazën Ca<sup>++</sup>/kalmomodulina dhe Ca/diacilglicerol dipendente. Këto mesazher aktivizojnë molekulat cAMP, cGMP dipendente dhe fosfolipazat e membranës (fosfolipaza C), që shkakton hidrolizë të fosfolipideve (fosfatidilkolina, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat – PIP2), duke formuar diacilglicerol (DAG), që i bashkuar me Ca<sup>++</sup>, nderhyjnë në aktivizimin e proteinkinazave.

Në këto mënyrë, krijohet një varg enzimash, që fosforilizon segmentet intra-qelizore të receptoreve të tjere të faktoreve të rritjes. Fosfolipaza C (PLC) në citoplazmën qelizore, është substrat i përzgjedhur për tirozinakinazat receptoriale, madje kjo spiegon, pse kur shtohet EGF në kulturat qelizore, ndodh dhe shtim i prodhimit të IP3 nga qelizat. Në mënyrë skematike, mund të thuhet se, efektoret pozitive të këtyre proceseve janë prodhimet e onkogeneve, ndërsa vepruesit negativë janë prodhime të geneve onkosupresore (anti-onkogenet).

Jane identifikuar shumë raste ku onkoproteina, imiton funksionet e proteinave normale të citoplazmës, të cilat kapin sinjalet. Pjesa më e madhe e këtyre proteinave lokalizohet në faqen e brendshme të membranës citoplazmike, ku pasi marr sinjale nga jashtë qelizës (receptoret e faktoreve të rritjes), në vazhdim i atë tejçon ato nukleusit. Në aspektin biokimik, proteinat e kapjes të sinjalit janë heterogene. Me i studiuar ndër onkoproteinat, që kapin sinjalet është familja RAS, e cila për t'u aktivizuar duhet të lidhet me guanizintrifosfatin (GTP). Kur prishet kontrolli i proliferimit të qelizës, si ndodh në transformimin neoplazik të qelizës, kemi mutacione që i transmetohen gjeneracioneve qelizore pasardhëse.



#### 8.5.4. Autosuficiencia e sinjaleve të rritjes; onkogenet.

Grupi i geneve që nxisin rritjen autonome të qelizës neoplazike, janë emërtuar onkogene, ndërsa grupi fiziologjik me veprim të kundërt janë proto-onkogenet, të cilët janë rregullatorët fiziologjik të proliferimit dhe diferencimit qelizor.

Onkogenet nxisin rritjen qelizore edhe kur mungojnë sinjalet mitogene. Prodhimi i tyre janë onkoproteinat, të cilat të kujtojnë prodhimet normale të proto-onkogeneve. Për të kuptuar natyrën dhe funksionet e onkoproteinave dhe ndërhyrjen e tyre në neoplazite, po prezantojmë të përmbledhur fazat që kalon proliferimi qelizor:

- Lidhja e një faktori rritje me receptorin e vet specifik në membranën qelizore.
- Aktivizimi kalimtar dhe i kufizuar i faktorit të rritjes, i cili aktivizon proteinat, që tejçojnë sinjalin në faqen e brendshme të membranës qelizore..
- Transmetimi i sinjalit nepërmjet citosolit deri në berthamen me mesazheret dytesor, ose me anë të molekulave të kapjes të sinjalit, që aktivizojnë direkt transkriptimin.
- Nxitja dhe aktivizimi i faktoreve nukleare, që fillojnë transkriptimin e DNA.
- Hyrja e qelizës në ciklin dhe ndarja qelizore.

Pra, qeliza neoplazike duhet të përdori strategji të ndryshme për të fituar autosuficiencën e sinjaleve të rritjes. Kësisoj, ata mund të grupohen në baze të rolit, që ushtrojnë në rrugët e kapjes të sinjaleve rregullues të faktoreve të rritjes dhe në rregullimin e ciklit qelizor.

#### 8.5.5. Protoonkogenet, onkogenet dhe onkoproteinat.

Proto-onkogenet u identifikuan për herë të parë në brendësi të genomes të retrovireve onkogene, që nxisin zhvillimin e neoplazive në kafshë e që mund t'i transformojnë qelizat in vitro. Analiza molekulare e genomes të këtyre viruseve tregoj praninë e disa sekuencave të DNA, që nuk shihen në genomat e retrovireve të patransformuara (onkogeni viral: v-onc). Me tekniken e hibridizimit molekular, është konstatuar se mbetet v-onc janë pothuajse identike me mbetjet e DNA normale. Nga këto dhëna u zhvillua teoria, që shpjegon prodhimin e onkogeneve qelizore nga kombinimi i rastit i DNA të qelizës normale, me atë të virusit infektues. Me që u zbuluan si gene virale, proto-onkogeneve i u dha emërtimi nga virusi i origjinës dhe kështu, çdo v-onc identifikohet me një emër të formuar nga tre germa, që lidhin protoonkogenin me virusin ku u identifikua. Në baze të këtyre kritereve, v-onc i virusit të sarkomes të felineve, emërtohet v-FES, onkogeni i virusit të sarkomes së majmunit v-SIS (Simian Sarcoma Virus). Për t'u dalluar nga onkogenet, për proto-onkogenet, aplikohet emërtimi vetëm me inicialet, pra FES, SIS pa përdorur parashtesën v- (Fig. 8. 41).

Onkogenet veprojnë si gene, që i japin qelizës neoplazike funksione, që nuk i ka qeliza normale, si ndodh p.sh me qelizat karinomatoze, që prodhojnë citokeratina aberrante, që nuk prodhon qeliza epiteliale normale. Ky funksion i ri dhe jo normal i qelizës neoplazike, krijohet nga mutacioni i proteinës proto-onkogene korespondente, madje mjafton mutacioni i një alleli të kësaj proteine. Onkogenet janë nxitesit direkt të proliferimit qelizor, shumica marrin pjesë në rrugët molekulare, që veprojnë për të mbajtur qelizën në cikël riprodhues si p. sh:

- faktoret e rritjes (TGF- $\alpha$ , HGF);
- receptoret për faktoret e rritjes (KIT, PDGFRA, RET, ERB-B1, ERB-B2);
- molekulat e tejçimit të sinjaleve (RAS, ABL, BRAF, CTNNB1);
- faktoret e transkriptimit (MYC);
- rregullatorët e drejtpërdrejtë të ciklit qelizor (Ciklinat, CDK4).



Aspektet molekulare të qelizave të transformuara nga viruset e leucemise, që prek disa brejtes, kanë treguar se DNA provirale, gjithmone integrohet pranë një proto-onkogeni qelizor dhe kjo afersi provokon ndryshime struktural në gen, duke i shndërruar ato në onkogene qelizore (c-onc). Nxitesit retroviral, që ngjiten afër proto-onkogenit, çrregullojnë shprehjen e geneve qelizore. Në se studimi i retroviruseve transformuese në kafshë, i zgjeroj njohuritë tona mbi rolin e proto-onkogeneve, nga ana tjetër nuk spjegon origjinën e neoplazive humane, që nuk shkaktohen nga retroviruset. Nga ky konstatim lind pyetja: po neoplazite jovirale a përmbajnë sekuenca onkogene?

Onkogeni	Protoonkogeni	Aktivizimi	Tipi i neoplazise
<b>Faktoret e rritjes</b>			
PDGF- $\beta$	<i>SIS</i>	mbishprehje	astrocitoma, disa osteosarkoma
FGF	<i>HST-1</i>	mbishprehje	karcinoma stomakut
	<i>HST-2</i>	amplifikim	fshikza urinare, gjiri,
TGF- $\alpha$	<i>TGF-<math>\alpha</math></i>	mbishprehje	melanoma, strocitoma
HGF	<i>HGF</i>	mbishprehje	Ca hepatoqelizore neoplazi të tiroides
<b>Receptoret e faktoreve të rritjes</b>			
Familja e receptoreve EGF,			
	<i>ERB-B1</i>	mbishprehje	Ca. skuamoqelizore
	dhe ( <i>EGFR</i> )		e mushkerive, glioma
	<i>ERB-B2</i>	amplifikim	Ca e gjirit, vezoreve
Receptori Lcs-1	<i>FMS</i>	mutacion-pikë	leucemite
Receptori faktorit neurotrof	<i>RET</i>	mutacion-pikë	MEN-2A, MEN-2B
			Ca tiroide familjare
Receptoret e PDGF	<i>PDGF-R</i>	mbishprehje	gliomat.
Receptoret qelizat staminal	<i>KIT</i>	mutacion-pikë	Ca stromal gastro- intestinal, neoplazi te indeve të buta.
<b>Proteinat që marrin pjesë në kapjen e sinjalit</b>			
Proteina që lidh GTP			
	<i>K-RAS</i>	mutacion-pikë	kolon, pulm, pankreas
	<i>H-RAS</i>	mutacion-pikë	fshika urinare, veshka
	<i>N-RAS</i>	mutacion-pikë	melanoma, hematopet.
Tirozin-kinaza jo receptoriale	<i>ABL</i>	translokim	leucemi M kronike
Leucemi limfobl akute			
Rruga RAS	<i>BRAF</i>	mutacion-pikë	melanoma
Rruga WNT	<i><math>\beta</math>-katerina</i>	mutacion-pikë	ca hepatoqelizore
<b>Proteinat rregulluese të berthames</b>			
Aktivizimi i transkriptimit			
	<i>C-MYC</i>	translokim	limfoma Burkitt
	<i>N-MYC</i>	amplifikim	neroblastoma
			Ca qeliza të vogla pulmon.
	<i>L-MYC</i>	amplifikim	Ca qeliza të vogla pulmon
<b>Rregullatorët e ciklit qelizor</b>			
Ciklinat			
	<i>ciklina D</i>	translokim amplifikim	limfoma me mantel kancer i gjirit, ezofagut
	<i>Ciklina E</i>	mbishprehje	
Kinazat ciklin-dependente	<i>CDK4</i>	amplifikim ose mutacion-pikë	glioblastoma, sarkoma melanokarcinoma

Fig. 8. 41. Onkogenet, mekanizmat e aktivizimit dhe neoplazite shoqeruese.

Përgjigjia për këtë pyetje u dha në modelet eksperimentale, kur DNA e nxjerre nga neoplazite humane, u injektua fibroblasteve in vitro dhe shkaktoi



transformim neoplazik te qelizave. Pra perfundimi eshte llogjik, DNA e neoplazive spontane permban mbetje onkogene.

Nder mbetjet e para onkogene, qe u identifikuan ne neoplazite humane, eshte nje forme mutante e proto-onkogenit *ras*, qe eshte para ardhesi i v-onc, qe e ka virusi i sarkomes Harvey e Kirsten. Proto-onkogenet, shnderrohen ne onkogene kur kapen nga retrovirusi (v-onc), ose kur ndikohen nga faktore, qe ndryshojne sjelljen e tyre in situ, duke i kthyer ne onkogene qelizore (c-onc). Ne dekadat e fundit jane zbuluar nje mori proto-onkogenesh dhe shumica e tyre nuk eshte me origjine virale dhe pavaresisht nga kjo, proto-onkogenet kryejne role te shumta e marrin pjese ne funksione te ndryshme te rritjes dhe te proliferimit qelizor (Fig. 8. 42), sidomos ne modifikimin e proteinave.

Ne klasen e onkogeneve, bejne pjese dhe frenuesit e apoptozes si BCL-2, i cili kur aktivizohet, ben qe prodhimet e ketij geni te shmangin apoptozen. Qelizat neoplazike me mutacion te genit BCL-2, kane indeks rritje te ulet, por mbijtetese te gjate, andaj tentojne te grumbullohen pa kufi ne organin ku proliferojne.

Proteinat e kodifikuara nga proto-onkogenet mund te funksionojne si ligande dhe si receptor per faktoret e rritjes, si kapes te sinjaleve te faktoreve te transkriptimit dhe te perberesve te tjere te ciklit qelizor. Onkoproteinat e kodifikuara nga onkogenet, pothuajse kryejne te njejtat funksione si homologet normal, por kur shprehen, i garantojne qelizes autosuficiencen rritje.

Pra, proto-onkogenet mund te shnderrohen ne onkogene qelizore (c-onc) dhe te implikohen ne zhvillimin e neoplazise. Nga kjo panorame kane lindur pyetjet: Kush eshte funksioni i nenprodhi-meve te onkogeneve, pra i onkoproteinave? Si arrijne protonkogenet qelizor, nga normalisht te pa demshem, te shnderrohen ne "armi q te brendshem" te qelizes?

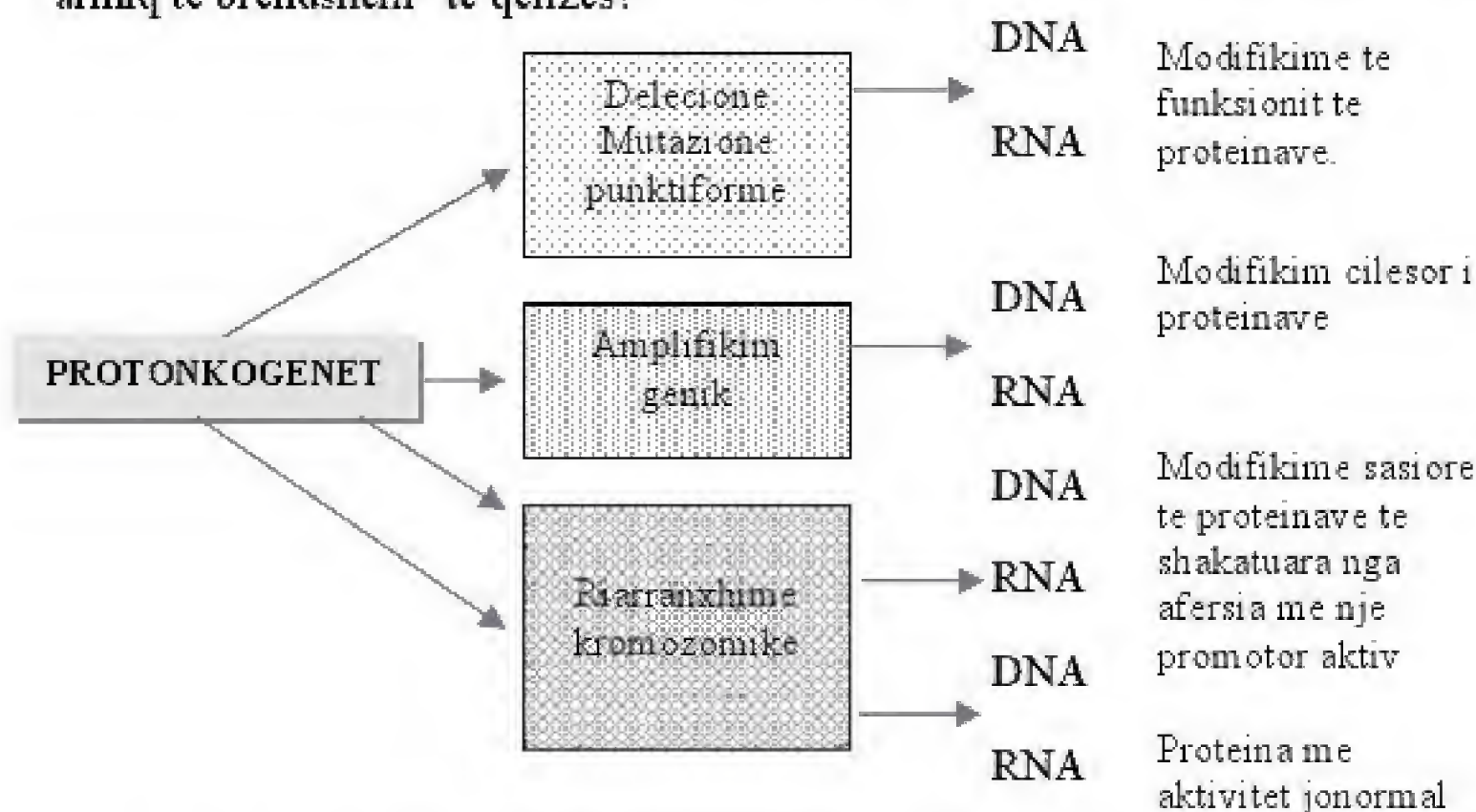


Fig. 8. 42. Mekanizmat e aktivizimit te onkogeneve.

**Faktoret e rritjes.** Shumica e qelizave neoplazike zhvillohen me autosuficiencen rritje, pra qelizat kane aftesine te sintetizojne te njejtet faktore te rritjes, ndaj te cileve pergjigjen vetë. Dihet se faktoret e rritjes lidhen me receptoret specifik ne membranen qelizore e kesisoj, mutacioni i genit kodifikues te faktorit te rritjes, mund t'i shnderroje ate ne onkogen. Per te ilustruar kete aspekt, kujtojmë rastin e proto-onkogenit *SIS*, qe kodifikon vargun  $\beta$  te faktorit te rritjes PDGF, qe eshte i mbishprehur ne shume neoplazi, si ne astrocitomat me grade te ulet malinjiteti dhe ne osteosarkomat. Duket se keto neoplazi kane te shprehura rece-



ptoret per PDGF dhe keshtu behen te ndjeshem nga nxitja autokrine, qe eshte nje karakteristike e pergjitheshme e qelizave te transformuara. Edhe pse nxitja autokrine eshte me rendesi ne patogenezen e neoplazive, ne shumicen e rasteve, geni i faktorit te rritjes nuk eshte i ndryshuar e nuk ka pesuar mutacione.

Prodhimet e onkogeneve te tjere p.sh. RAS (nderhyne ne kapjen e sinjalit), provokojne mbishprehje te geneve te faktoreve te rritjes, duke i sforcuar qelizat te sekretojne sasi te medha te faktorit TGF- $\alpha$ , qe bashkevepron me faktorin e rritjes se epidermes (EGF). Gjithashtu TGF- $\alpha$  nxit proliferimin qelizor kur lidhet me receptorin EGF. TGF- $\alpha$  gjendet shpesh ne karcinomat dhe ne astrocitomat, qe shprehin nivel te larte te receptoreve per EGF.

Ekziston dhe nje grup onkogenesh te ngjashem, qe kodifikojne faktoret homologe te rritjes te fibroblasteve (FGFs), (p.sh HST-1 dhe INT-2), qe aktivizohen ne disa nga neoplazite gastrointestinale dhe ne karcinomat e gjirit, ndersa bFGF, nje anetar i familjes te faktoreve te rritjes te fibroblasteve, shprehet ne melanomat, por jo ne melanocitet normale. Gjithashtu, faktori i rritjes te hepatociteve dhe receptori i tij c-MET jane te mbishprehur ne karcinomen folikulare te tiroides, madje perfageson spiralen autokrine, qe nxit rritjen qelizore. Karcinoma me qeliza te vogla e mushkerive, prodhon nje peptid te ngjashem me bombezinen, qe nxit proliferimin e qelizave te veta.

Megjithe rolin e nxitjes autokrine, te ndermjetesuar nga faktoret e rritjes ne qelizat e transformuara, shtimi vetem i faktoreve te rritjes nuk mjafton per te zhvilluar transformimin malinj. Ka mundesi, qe proliferimi qelizor te kontribuojne ne fenotipin malinj, duke shtuar rrezikun per mutacione spontane, ose te fituara ne popullatat qelizore.

#### **Receptoret e faktoreve te rritjes.**

Njihen shume onkogene kodifikues per receptoret e faktoreve te rritjes. Per te kuptuar, se ne cfare menyre mutacioni godet funksionin e ketyre receptoreve, rikujtojmë se shume receptore te faktoreve te rritjes jane proteina transmembranore, me nje domen te jashtem, qe lidh ligandin dhe nje domen citoplazmik, qe ka aktivitet tirozinëkinaza.

Në receptoret normalë, kinaza aktivizohet ne menyre kalimtare, pasi lidhet me nje faktor specifik rritje, duke u pasuar ne vazhdim me dimerizimin e receptorit dhe fosforilimin ne tirozinë te shume substrateve, qe nderhyjne ne kaskadën e kapjes te sinjaleve. Variantet onkogene te receptoreve karakterizohen me dimerizim dhe aktivizimin e tyre dhe ne mungese te faktoreve te rritjes. Receptori qe ka pesuar mutacion, humb aftesine kontrolluese, nuk i bllokon, por i transmeton ne vazhdimesi sinjale mitogene qelizes.

Proto-onkogeni RET, nje receptor tirozinëkinaza, funksionon si receptor per faktorin neurotrofik me prejardhje gliale dhe per proteinat e tjera te ngjashme, qe nxisin mbijetesën e qelizave gjate zhvillimit neuronal. Ne normë, RET shprehet ne qelizat neuroendokrine dhe ne qelizat C parafolikulare te tiroides, ne qelizat e medulares te suprarenëve dhe ne prekursorët e paratiroides.

Mutacionet punktiforme te protoonkogenit RET shoqerohen me Neoplazi Endokrine Multiple (MEN2A dhe MEN2B (trashegohen ne menyre dominante) dhe me karcinomen medulare familjare te tiroides. Ne rastin MEN2A, mutacioni punktiform ne domenin ekstraqelizor te RET, shkakton karcinomen medulare te tiroides, por dhe neoplazi ne gjenderrat mbiveshkore e ne paratiroide, ndersa ne grupin e MEN2B, mutacioni ne domenin katalitiko-citoplazmik te RET, e alteron specifitetin e substratit te tirozinëkinazes, duke shkaktuar neoplazi te tiroides dhe te gjenderres mbiveshkore, por jo te paratiroides. Karcinoma medulare sporadike e tiroides, shoqerohet me riarranxhimin somatik te genit RET, zakonisht i



ngjashem me ate, qe ndeshim ne MEN2B. Ne rastet me humbje teresore te proto-onkogenit RET, shkaktohet semundja Hirschsprung (mungesa e plekseve nervore ne intestin), nje semundje familiare, ku individet e prekur e trashegojne mutacionin RET me rruge germinale.

Transformimi onkogen nga mutacioni dhe riarranxhimi, shihet dhe ne gene te tjere per receptoret e faktoreve te rritjes. Mutacioni punktiform qe aktivizon c-FMS dhe geni qe kodifikon per faktorin qe nxit formimin e kolonive qelizore (Colony Stimulating Factor-1, CSF-1) jane verifikuar ne leucemite mielloide. Ne nje leucemi miellomonocitike kronike me translokim t (12;9), i gjithe domeni citoplaz-mik i receptorit per PDGF, shkrihet me nje segment te faktoreve te transkriptimit te familjes ETS dhe rezultati i saj eshte dimerizimi i perhershëm i receptoreve PDGF. Me te shpeshta se sa mutacionet e proto-onkogeneve, jane mbishprehjet e formave normale te receptoreve te faktoreve te rritjes. Kesisoj ne karcinomat papillare sporadike te tiroides, rezulton se c-MET eshte i mbishprehur pothuajse ne te gjitha rastet, por kjo shtesë nuk shkaktohet nga mutacioni genik, por nga rritja e aftesise transkriptuese te genit.

Aktivizimi i perkoheshëm dhe i kufizuar i faktoreve te rritjes, rrit aktivitetin e shume proteinave, qe kryejne tejçimin e sinjalit ne anen e brendeshme te membranës qelizore, duke implikuar receptoret e faktoreve te rritjes. Ky proces kryhet nga shume onkogene, qe kodifikojne forma mutante te ketyre receptoreve, si p.sh dy anetaret e familjes te receptoreve EGF (ERB B1 dhe ERB B2), qe implikohen ne kancerogeneze. Forma normale e ERB B1, eshte geni i receptorit te EGF, qe normalisht emertohet EGFR, i cili mbishprehet ne 80 % te karcinomave skuamoze te mushkerive, ne 50 % te astrocitomave, ne mbi 80 % te neoplazive te qafes te mitres, me rralle ne karcinomat e veshikes urinare dhe gastrointestinale.

Receptori ERB B-2 (njihet si HER2-Neu), ndeshet i amplifikuar ne 20 % te karcinomave te gjirit, ne adenokarcinomat e mushkerive, ne adenokarcinomat e vezoreve, te stomakut e te gjenderrave te peshtymes. Ky grup neoplazishe eshte i ndjeshëm ndaj efekteve mitogene edhe kur faktoret e rritjes jane ne sasi te vogla. Sigurisht, kuptohet se nivelet e larta te genit ERB B-2 ne siperfaqen e qelizave te karcinomes se gjirit, jane tregues te prognozes se keqe te semurit. Bazuar ne faktin se alteracionet molekulare te ERB B2 jane specifik per qelizat neoplazike, sot ne klinike perdoren per mjekim antitropa monoklonale kunder ERB B2, per çka ky mjekim eshte emertuar terapia e drejtuar ne shenje (*targeted therapy*). Tjeter mjekim rezultativ eshte bllokimi i aktivitetit te tirozinëkinazes te receptorit c-KIT ne neoplazite stromale te traktit gastrointestinal, ku mutacioni i c-KIT, pra i genit qe kodifikon per receptorin e faktorit te qelizave staminale (*steel factor*), e aktivizon tirozinëkinazën e receptorit, pa krijuar lidhje me ligandin.

#### **Proteinat që degojnë sinjalet e tejçimit.**

Jane identifikuar shume raste ku onkoproteinat, imitojne funksionet e proteinave normale te citoplazmes qe kapin sinjalet. Pjesa me e madhe e ketyre proteinave ndodhen ne faqen e brendeshme te membranës citoplazmike, ku pasi marrin sinjale nga jasht qelizes (me aktivizimin e receptoreve te faktoreve te rritjes), ne vazhdim i a tejçon ato nukleusit. Ne aspektin biokimik, proteinat e kapjes te sinjalit jane heterogene. Me i studiuar i nder keto onkoproteina eshte famlja RAS, proteina qe lidhin guanozintrifosfatin (GTP – njihet si proteina G).

**Onkogeni RAS.** Jane proteina te zbuluara si prodhime te onkogeneve virale. Anomalia me komune eshte mutacioni punktiform, qe transmetohet si karakter autosomik dominant ne neoplazite humane. Rreth 20 % e neoplazive humane ka nje variant mutant te genit RAS. Aktualisht jane identifikuar disa mutacione dhe shume prej tyre e ulin ne menyre drastike aktivitetin e GTP-aza te RAS. Pergjith-



esisht, mutacionet interesojne kodonet e HRAS (karcinomat uroteliale); te KRAS (karcinomat e pankreasit dhe kolomit), te NRAS (neoplazite hemopoetike).

Shpeshesia e ketyre mutacioneve, varjon ne neoplazi te ndryshme, madje ne disa prej tyre eshte e larte, si p.sh 90 % e karcinomave kolonorektale dhe kolangiokarcinomave (mutacione punktiform te RAS), 50 % e neoplazive te endometrit e te tiroides, mbi 30 % e adenokarcinomave te mushkerive dhe te leucenive mielloide, por jane te rralla ne neoplazite e qafes se mitres dhe te gjirit.

Studimet kane treguar se RAS luan rol ne mitogenezen e nxitur nga faktoret e rritjes. Kur RAS bllokohet pas mikroinjeksioneve te antitropave specifike, ndodh bllok i proliferimit, si pergjigjie ndaj faktoreve te rritjes EGF, PDGF dhe CSF-1.

Proteinat RAS jane te ngjitura ne faqen e brendeshme te membranës citoplazmike, ku kalojne ne vazhdimësi nga nje gjendje aktive (transmeton sinjale), ne gjendje inaktive, qe i bllokoi sinjalet (Fig. 8. 43). Ne gjendje inaktive, proteina RAS lidhet me GDP (guanozindifosfatin) dhe kur qeliza ngacmohet nga bashkeveprimi receptor–ligand, proteina RAS aktivizohet pasi GDP fosforilizohet, duke u shnderruar ne GTP. Kesisoj RAS i aktivizuar vepron mbi MAP-kinazat duke rekrutuar proteinat e citosolit RAF-1, qe i dergojne berthames sinjale proliferimi duke nxitur mitozen. Gjendja e aktivizuar e proteinave RAS normale zgjat pak, pasi i nenshtrohet veprimit te GTP-azes intrinseke, qe e hidrolizon GTP duke e kthyer perseri ne GDP, qe e inaktivizon proteinen RAS e kesisoj, qeliza nderpret proliferimin. Aktivizimi dhe inaktivizimi i RAS varet nga dy reaksione:

- a. nderrimi i nukleotideve (GDP ne GTP, qe aktivizon proteinen RAS;
- b. hidroliza e GTP (enzima GTP-aza), qe e rikthen RAS ne formen inaktive.

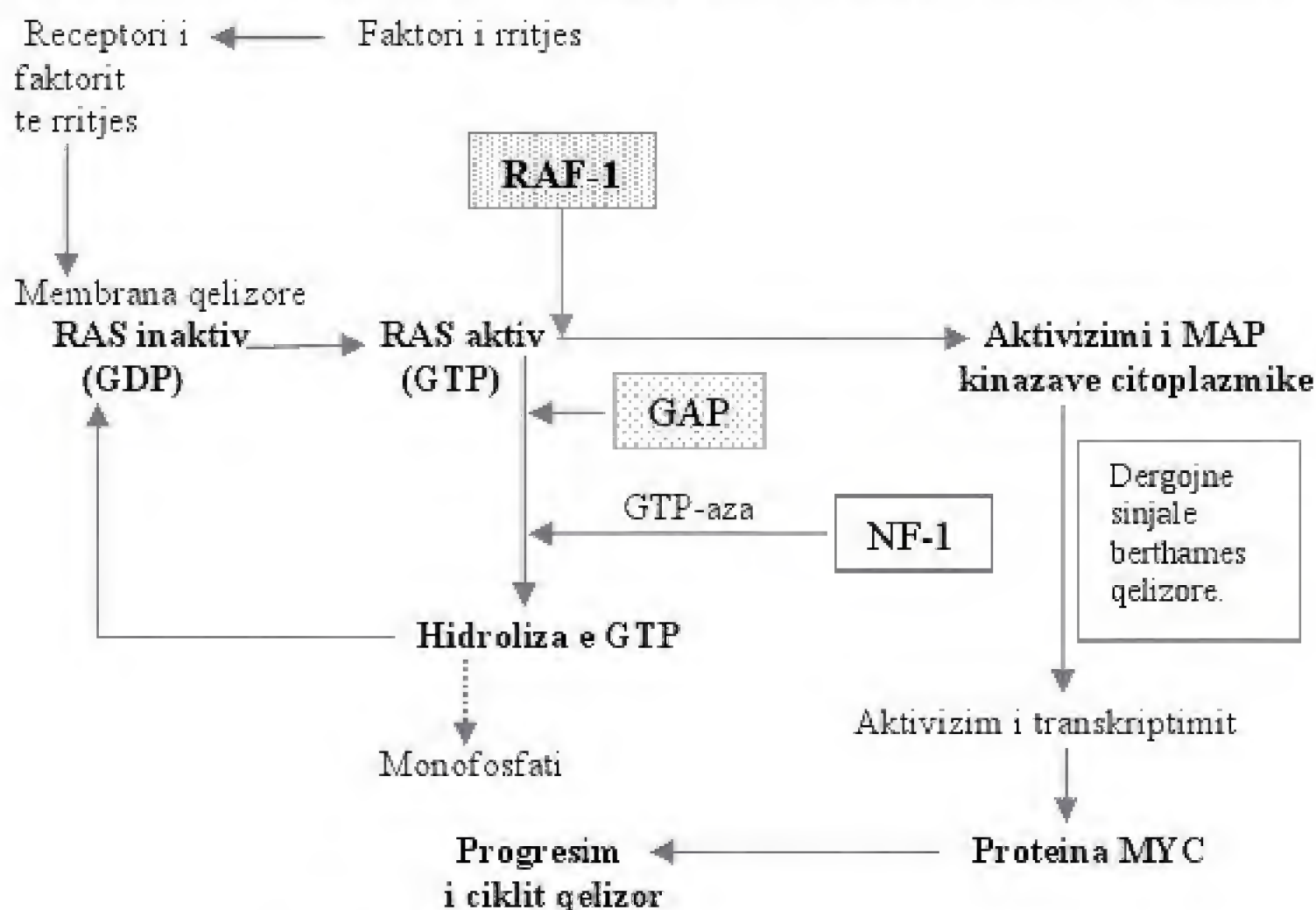


Fig. 8. 43. Skema e aktivitetit te genit RAS

Aktiviteti GTP-azik intrinsek ndaj proteinës normale RAS, pershpjtohet ne menyre te dukeshme nga proteina NF-1, qe e aktivizon GTP-azen (GAP). Proteina NF-1, formon nje barriere molekulare, qe parandalon aktivizimin e pakontrolluar te proteinës RAS. Grupi i GAP e lidh RAS aktiv dhe ne vazhdim rrisin vep-rintarine zberthyese te enzimes GTP-aza mbi 1000 here, duke pershpjtuar hidrolizen e GTP, e cila shnderrohet ne GDP, e per pasoje bllokohet kapja e sinjalit.



Pra GAP funksionon si “frena”, kur aktiviteti i RAS del jasht kontrollit. Ky funksion frenues, ndalon kur geni RAS peson mutacione, sepse proteina mutante RAS lidhet me GAP, por nuk rritet aktiviteti i tyre GTP-azik, keshtu qe proteina me mutacion mbetet ne gjendje se eksituar ne formen GTP, duke shkaktuar aktivizimin patologjik te rugeve, qe perçojnë sinjalet mitogene. Roli i aktivimit te GTP-azes ne kontrollin e rritjes normale, provohet me faktin se, nje mutacion inaktivizues i neurofibromines (NF-1 eshte proteina, qe e aktivizon GTP-aza), shoqerohet me zhvillimin e neoplazive.

Krahas RAS, ekzistohene dhe anetare te tjere te kaskades te kapjes te sinjaleve (RAS/RAF/MAP-kinaza), qe mund te lendohen ne qelizat neoplazike; si nodh p.sh me mutacionin e genit BRAF (anetare i familjes RAF), qe eshte individualizuar ne mbi 60 % te melanomave, por dhe ne mbi 80 % te nishanave beninje. Keto te dhena sugjerojne se prishja e rruges RAS/RAF/MAP-kinaza, mund te jete nje prej ngjarjeve, qe nis zhvillimin e melanomes, megjithese ky opinion nuk eshte ende i mjaftueshem per te kompletuar kancerogenezen e kesaj neoplazie. Krahas rolit ne kapjen e sinjaleve te faktoreve te rritjes, RAS ka rol dhe ne ciklin qelizor (kalimi nga faza G1 ne fazen S), ku nderhyne ne rregullimin indirekt te nivelit te ciklinave me rrugen MAP kinaza dhe te faktorit te trans-kriptimit AP-1.

**Prishja e tirozinëkinazave joreceptoriale.** Shume tirozinëkinaza, qe nuk shoqerohen me receptore, veprojne ne kapjen e sinjaleve, qe kontrollojne rritjen qelizore. Me perjashtim te c-ABL, kinazat e tjera aktivizohen rralle ne neoplazite humane. Prodhimi i protoonkogenit ABL ka aktivitet tirozinekinazik dhe eshte nen kontrollin e disa domeneve rregullatore negative. Ne leucemine mielloide kronike dhe ne disa leucemi limfoblastike akute, ky aktivitet rritet sepse geni c-ABL translokohet nga kromozomi 9 (ndodhet normalisht), ne kromozomin 22, ku shkrihet me genin BCR. Nga kjo shkrirje, c-ABL humb rajonin, qe kontrollon aktivitetin tirozinëkinazik. Prodhim i kesaj shkrirje genike eshte proteina BCR-c-ABL, qe ka aktivitet te fuqishem tirozinëkinazik intrinsek, me veprim te forte onkogen. Keto mekanizma, sot perdoren ne mjekimin e leucenise mielloide kronike me imatinib-mesilat, qe vepron pierisht kunder tirozinekinazes BCR-ABL.

**Faktoret e transkriptimit.** Te gjitha rrugët e tejçimit te sinjaleve, gjenerojne rregulluesit e transkriptimit, qe perfundojne ne berthame, ku takojne genet e „pergjigjes“, qe drejtojne mitozen normale te qelizes. Keto gene orkestrojne nisen dhe progresimin e ciklit qelizor me dyfishim te DNA dhe ndarjen e qelizes.

Faktoret e transkriptimit permbajne mbetje specifike aminoacide, qe i aftesojne ato te lidhen me DNA. Mbetje te tilla aminoacidike si helix-loop-helix, leucinaziper, zinc-finger e homeodomini, e lidhin DNA ne vende specifike, ku mund te aktivizojne, ose te frenojne transkriptimin e geneve fqinje. Nuk duhet te çuditemi, qe mutacionet e geneve kodifikues per faktoret e transkriptimit nuklear, çojne ne transformimin malinj te qelizes. Nje mori onkoproteinash, perfshi dhe prodhimet e familjeve *myc*, *myb*, *jun*, onkogenet *fos* dhe *rel*, te gjithe jane te perqendruar pikerisht ne berthamat e qelizave te transformuara.

**Onkogeni MYC.** Proto-okogeni MYC, shprehet ne te gjitha qelizat eukariote dhe i perket geneve te pergjigjies imediate, qe nxitet shpejt, kur qeliza ne gjendje qetesie merr sinjalet te ndahet. Pas nje rritje kalimtare ne fillimin e ndarjes se qelizes, shprehja e RNAm te MYC pakesohet, deri sa arrihet ne nivelet baze.

Funksionet e MYC normale jane acetilimi i histoneve, reduktimi i adezivitetit qelizor, rritja e levizeshmerise qelizore, rritja e sintezes te proteinave dhe ulja e aktivitetit te proteazave. Ne qelizen normale, niveli i genit MYC ulet sapo fillon cikli i ndarjes qelizore. Nga nje ane, aktivizimi i MYC lidhet me proliferimin,



por nga ana tjetër, qelizat në kulture pesojnë apoptozë, kur MYC aktivizohet në mungesë të sinjaleve të mbijetesës (të faktoreve të rritjes).

Proto-onkogeni MYC ka disa sekuenca të ndara, të afta të nxisin rritje, ose apoptozën e qelizave në kulture, por ende nuk është e qartë, nëse apoptoza nga MYC ndodh *in vivo*. Në limfomen e Burkitt (tumor i qelizave B), shihet shprehja e MYC, e shkaktuar nga translokimi i genit MYC. Shtimi i tij ndodh dhe në karcinomat e gjirit e të kolonit, ndërsa genet N-MYC dhe L-MYC janë të amplifikuar në neuroblastomat dhe në karcinomat me qeliza të vogla të mushkerive.

**Ciklinat e kinazat dependente nga ciklinat (CDK).** Kalimi nga gjendja e qetesise në cikël qelizor, rregullohet nga ciklinat dhe cdk (ciklin dependent kinazat), të cilat qeverisin fosforilimin e proteinave, të shprehura në forme inaktive gjatë ciklit. Prishja e aktivitetit të këtyre proteinave është fundamentale në proceset e kancerogenezës. Disa ciklina të sintetizuara në fazë specifike të ciklit qelizor, veprojnë duke aktivizuar cdk ligande.

Aspekti kyç i ciklit qelizor, është kalimi nga fazë G1 në fazën S. Kur qeliza ngacmohet nga stimuj e rritjes, shihet përqendrimi i ciklinave D dhe aktivizohen cdk koresponduese. Ky proces drejtohet dhe kontrollohet nga geni pRb (proteina e Rb), që kur fosforilizohet nën efektin e cdk, e kalon qelizën nga fazë G1 në S. Pra, mutacionet e ciklines D ose të CDK4, e detyrojnë qelizën të humbi kontrollin e kalimit në fazën S, rrethane kjo që ndodh në qelizat malinje.

Genet e ciklines D janë të mbishprehur në neoplazite të gjirit, të ezofagut, të kokes, të qafes, të melçisë dhe në një nëngrup limfomash, si në limfomen me qeliza mantel, ku geni i ciklines D1 është përberës i një geni ngjitur, që krijohet nga një translokimi kromozomik. Ciklina E dhe format e saj me peshe molekulare të vogla, janë të mbishprehura në neoplazite të gjirit, madje kjo mbishprehje, është në ndërvaresi me progresimin e sëmundjes dhe mbijetesën e të sëmurëve.

#### 8.5.6. Mungesa e përgjigjies ndaj sinjaleve të frenimit të rritjes.

##### **Genet onkosupresore.**

Një qelize, që të mbahet në ekuilibër, pra të ruaj homeostazën, duhet të kontrollohet nga disa sinjale të jashtme. Humbja e kontrollit negativ të rritjes, është ndër alteracionet fundamentale të procesit të kancerogenezës. Proteinat që frenojnë proliferimin qelizor, janë prodhime të geneve onko-supresore (ose antionkogjene) (Fig. 8.44).

Termi “gene onkosupresor”, në një farë mënyre mund të na ngatërroj, përderisa dihet se, funksioni fiziologjik i tyre është të rregulloj rritjen qelizore dhe jo të parandaloj neoplazite, por me që humbja e funksionit të këtyre geneve është rrethane kyçe dhe ndodh pothuajse në të gjitha neoplazite solide humane, prandaj mbetet në përdorim dhe emërtimi gene onkosupresore.

Genet onkosupresore u zbuluan fillimisht gjatë studimit të retinoblastomes, një neoplazi që rasteset 1 : 20 000 fëmijë të lindur. Rreth 48 % e rasteve janë të formes hereditare, ku predispozicioni për të zhvilluar neoplazinë transmetohet si karakter autosomik dominant, ndërsa 52 % e rasteve janë forma sporadike.

Ekzistenca e dy formave të neoplazisë, u spieguar nga Knudson me hipotezën e onkogenezës me “dy goditje”. Në rastet familjare alteracioni genik (goditja e parë), trashëgohet nga një prej prindërve të prekur e për rrjedhojë, ky alteracion është i pranishëm në të gjitha qelizat somatike të trupit; ndërsa mutacioni i dytë (goditja e dytë) verifikohet në një prej shumë qelizave retinike, që e përmbante mutacionin e parë.

Në format sporadike, të dy mutacionet (të dy goditjet) ndodhin në brendësi të një qelize të vetme retinike, që i jep origjinën retinoblastomes.



***Retinoblastoma nje paradigma per hipotezen e onkogenezes me dy goditje.***

Hipoteza e Knudson u mbeshtet gjeresisht nga studime citogenetike dhe molekulare me gene te tjere onkosupresor:

- Mutacioni ne kete neoplazi ndodh ne genin RB te lokalizuar ne kromozomin 13q14, madje ne disa raste demtimet genike jane te shtrira, sa behen te dukeshme si delecion ne rajonin 13q14.

- Qe te zhvillohet retinoblastoma, duhet te inaktivizohen te dy allelet normale te lokusit RB (me dy goditje). Ne formen familjare, femijet lindin me nje allel normal dhe nje patologjik ne genin RB, qe e kane trashегuar nga nje prej prinderve bartes. Keta femije humbin kopjen e ruajtur ne qelizat retinike, nga nje mutacioni somatik, (mutacion punktiform, delecioni 13q14, ose humbje complete e kromozomit 13 normal). Ne rastet sporadike, humbin te dy allelet normale te RB, nga nje mutacioni somatik ne nje qelize retinike. Ne te dy rastet, rezultati final eshte i njejte, nje qelize retinike, qe humb te dy kopiet e geneve Rb, zhvillon neoplazi.

- Te semurte me retinoblastome familjare, jane teper te rrezikuar te zhvillojne dhe neoplazi te tjera si osteosarkoma dhe sarkoma. Inaktivizimi i lokusit te RB eshte identifikuar ne karcinomen e gjirit, ne karcinomen me qeliza te vogla te mushkerive dhe ne karcinomen e veshikes urinare.

Lokalizimi	Geni	Funksioni	Neoplasia me mutacion	Neoplasia me mutacion hereditar
<b>Siperfaqia qelizes</b>				
	<i>TGF-<math>\beta</math> receptor</i> <i>E-kaderina</i>	frenon zhvillimin adezion qelizor	karcinoma e kolonit karcinoma e stomakut	i pa njohur neoplazi gastrike familjare
<b>Faqia e brendeshme e membranesh qelizore</b>				
	<i>NF-1</i>	frenon sinjalet RAS frenon p21	neuroblastoma	neurofibroma 1
	<i>NF-2</i>	stabil. Citoskeletit	Schwanom, meningeoma Schwanoma acustike	neurofibroma 2
<b>Citoskeleti</b>				
	<i>APC/ <math>\beta</math>katena</i>	frenon sinjalet tejcimit	karcinoma stomakut kolon, pankreas, melanoma	polipi adenomatoz familjar i kolonit
	<i>PTEN</i>	sinjalet e tejcimit nga PI-3 kinaza	Ca endometri, prostata	i pa njohur
	<i>SMAD-2</i> e <i>SMAD-4</i>	sinjalet e kapjes TGF- $\beta$ .	Ca kolon, pankreas	i pa njohur
<b>Berthama</b>				
	<i>RB</i>	rregullon ciklin qelizor.	retinoblastoma osteosarkoma, ca i gjirit, pulmone kolonit.	retinoblastoma osteosarkoma
	<i>p53</i>	Ndalon ciklin kur dëmtohet DNA.	shumica e ca. human	S. Li-Fraumeni Karcin. multiple
	<i>WT-1</i> <i>P16 (INK4a)</i>	Transkriptim nuklear Rregullon ciklin qeliz. duke frenuar kinazat dhe CDK	Tumori Wilms Ca pankreas, gjirit ezofagut, fshik urinare	Tumori Wilms Melanoma
	<i>BRCA-1</i> dhe <i>BRCA-2</i> <i>KLF6</i>	Riparim i DNA Faktor transkriptimi	i pa njohur Ca prostata	Ca te gjirit dhe vezoreve. i panjohur

Fig. 8. 44. Onkosupresoret, qe nderhyjne ne zhvillimin e neoplazive humane.



Ka rendesi të theksojmë se alteracionet në vijën e “RB”, që implikojnë proteinat INK4a, CDK dhe proteinat e familjes RB, janë të pranishme pothuajse në të gjitha qelizat neoplazike. Këto të dhëna shtrojnë si kërkesë sqarimin e disa perkufizimeve të rrethanave të lidhura me këtë neoplazi. Kur femija është bartës i një alleli me mutacion të RB në të gjitha qelizat somatike, ai është normal. Nëse ky femijë është heterozigot në lokusin RB, atëherë heterozigotia për genin RB nuk influencon në sjelljen qelizore. Neoplazia zhvillohet kur qelizat bëhen homozigote për allelin me mutacion, ose kur humbin heterozigotinë për genin RB normal, gjendje kjo që është emërtuar LOH (Loss of Heterozygosity). Me që genin RB shkakton neoplazi, kur humbin të dy kopiet, perkufizohet onkogeni recesiv.

Geni RB përfaqëson një paradigma për shumë gene të tjera me veprime të ngjashme. Kësisoj, një ose disa gene në krahun e shkurtër të kromozomit 11 kanë rol në zhvillimin e tumorit të Wilms, të hepatoblastomes dhe të rhabdomyosarkomes. Geni i sëmundjes Hippel Lindau (VHL) është antionkogen, që kur pëson mutacion shkakton formën familjare të karcinomes me qeliza të qarta të veshkës dhe njëkohësisht zhvillon formën sporadike të kësaj tumori.

Produktet proteinike të geneve onkosupresore janë të implikuara në kontrollin e ciklit qelizor, në rregullimin e apoptozës dhe në shumë aktivitete të tjera kritike për mbijetesën dhe rritjen e qelizës. Rruget e kapjes të sinjaleve frenuese të rritjes qelizore janë më pak të njohura, se ato që nxisin rritjen e qelizës.

Mendohet se sinjalet mitogene dhe sinjalet frenuese të rritjes, kanë origjinë ekzogjene dhe për të ushtruar efektet, përdorin receptoret, transhet e kalimit të sinjalit, si dhe rregullatorët e tejçimit në bërthamë. Deri tani njihen disa prej tyre. Në vazhdim po përshkruajmë funksionet e disa geneve onkosupresore, me rol në kancerogjeneze.

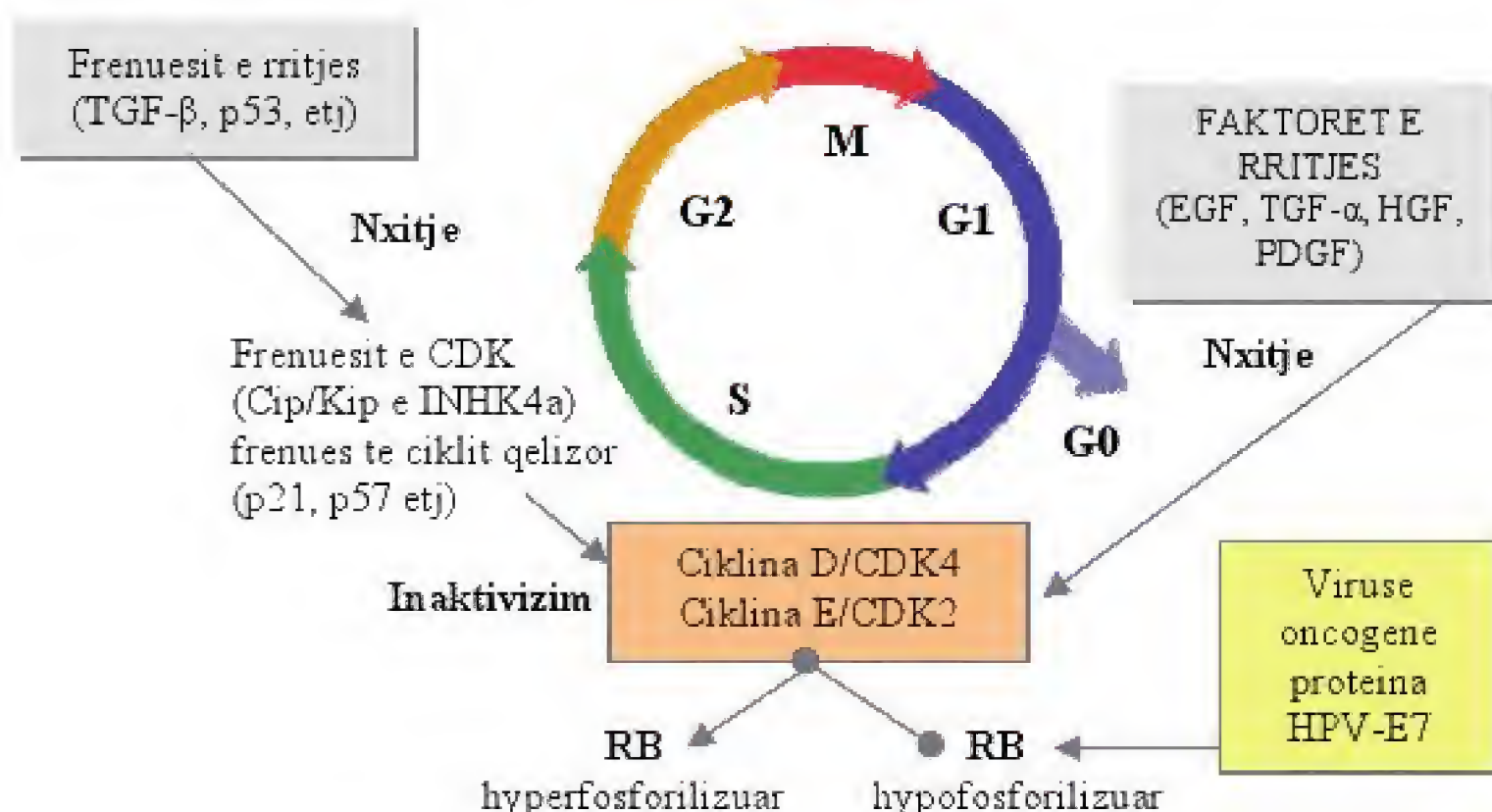


Fig. 8. 45. Në diagramë tregohet roli i RB si rregullator i ciklit qelizor.

Faktoret e rritjes nxisin kompleksin ciklinaD-CDK4 që fosforilizon RB. Inaktivizimi i RB e lejon qelizën të kalojë pikën e kontrollit G1-S. Proteinat e viruseve onkogene, lidhin formën e hypofosforiluar të RB e shkaktojnë inaktivizim funksional.

**Geni RB.** Te gjitha sinjalet pozitive dhe negative grumbullohen në bërthamën e qelizës, ku komandohet ndarja qelizore. Nuk është e rastit, që shumë gene supresore të neoplazisë, janë në bërthamën e qelizës. Kështu, proteina RB, produkti i genit RB, është fosfoproteinë nukleare, që lidh DNA dhe ka rol në rregullimin e



ciklit qelizor. Nga kjo kuptohet, se kur proteina Rb mungon ose kur peson mutacione, atehere qeliza del jasht kontrollit dhe hyne e vazhdon ne fazen S te ciklit (Fig. 8. 45), ose me sakte qeliza shnderrohet ne nje automobil pa frena, harliset e vazhdon proliferimin pa ndalim dhe ne menyre te pavarur nga faktoret e rritjes. Mutacionet e genit RB, te identifikuara ne neoplazi, jane te lokalizuara ne nje rajon te proteinës RB, te quajtur “RB pocket” (xhepi RB), e perfshire ne lidhjen e RB me E2F. Nisur nga fakti se RB eshte e pranishme ne çdo qelize dhe duke e dijtur rendesine e saj ne kontrollin e ciklit qelizor, shtrihen dy pyetje:

- perse te semuret me mutacione germinale te RB zhvillojne retinoblastoma?
- perse mutacionet inaktivizues te RB nuk jane te shpeshta ne neoplazite e tjera humane?

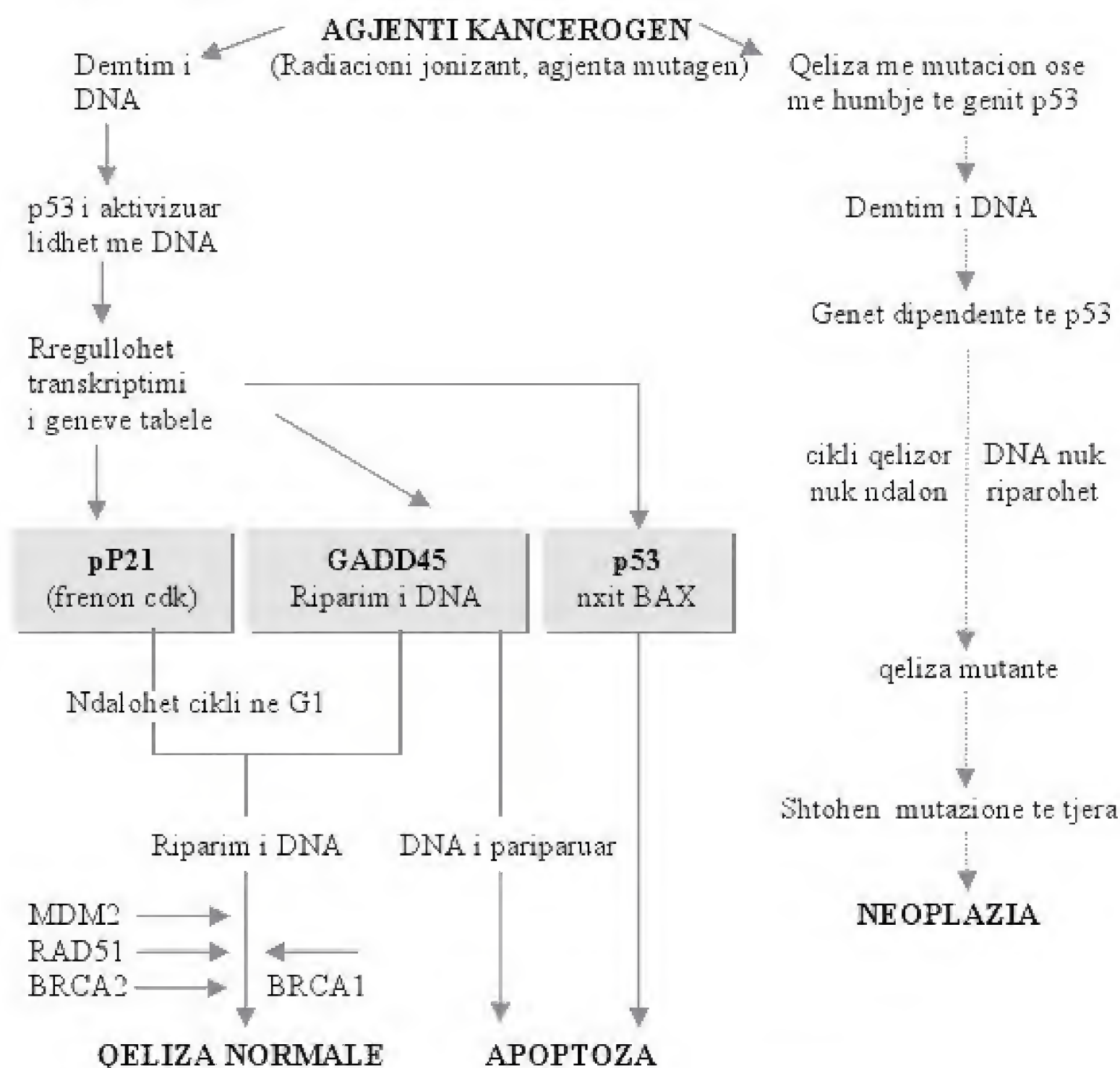


Fig. 8. 46. roli i p53 ne ruajtjen e teresise se genomes.

Mekanizmat e zhvillimit te neoplazise vetem ne retinen e te semureve, qe trashegojne nje allele defektuoze, ende nuk jane plotesisht te qarte, megjithate ka disa spiegime. Thuhet se mutacioni i RB mund te jete nje ngjarje iniciale per retinoblastomen, ndersa per neoplazite e tjera mund te jete vetem nje ngjarje bashkeshoqeruese. Ne lidhje me pyetjen e dyte, pergjigjia eshte me e thjeshte: mutacionet ne genet e tjera, qe kontrollojne fosforilimin e RB imitojne humbjen e RB, prandaj keto gene pesojne mutacione ne shume neoplazi, te cilat ne fakt e kane genin RB normal. Kesisoje, aktivizimi i ciklines D mutante, favorizon proliferimin qelizor, duke lehtesuar fosforilimin e RB. Dihet se ciklina D eshte e mbi-shprehur ne shume neoplazi, prej amplifikimit genik ose te translokimit.



Inaktivizimi mutacional i inhibitoreve të CDK, e forcon ciklin qelizor, me anë të aktivizimit të çrregullt të ciklinave dhe të CDK. Problemi është se, humbja e kontrollit të ciklit qelizor, është ngjarje qendrore e transformimit malinj dhe se çrregullohet se paku një prej kater rregullatoreve të ciklit qelizor (p16INK4a, Ciklina D, CDK4 dhe RB). Pra në qelizat me mutacione të njerit prej këtyre geneve, mungon funksioni i RB edhe pse vetë geni RB nuk ka pësuar mutacione.

Natyrisht ekzistojnë dhe rrugë të tjera që rregullojnë ritmin qelizor, madje shumë prej tyre konvergjojnë me atë të RB. Kështu p.sh TGF- $\beta$  shkakton frenim të proliferimit qelizor dhe ky efekt ndërmjetësohet se paku pjesërisht nga mbi-prodhimi i p27, që frenon CDK. Në këtë aspekt njihet roli i proteinave transformuese të disa viruseve, të cilët me sa duket veprojnë duke neutralizuar veprimin e gen-proteines RB. Në këtë rast proteina RB nxirret jashtë lloje, pasi lidhet me proteinat virale (p.sh proteina E1A të adenovirusit dhe proteina E7 të HPV), që lidhen me RB e hypofosforiluar dhe kështu RB nuk mund të veprojë si frenues i ciklit qelizor. Në rastin e HPV16, që shprehet me rrezik të lartë për karcinomen e qafes së mitres, proteina RB nuk e lidh faktorin e transkriptimit E2F, kështu që ajo bëhet inaktive, për çka dhe faktorët e transkriptimit janë të lirë të nxisin progresimin e ciklit qelizor.

**Roja i genomes – geni p53.** Një gen tjetër onkosupresor i studiuar mirë është p53, i cili lokalizohet në kromozomin 17p13.1 dhe që perfqeson genin më të shpeshtë të implikuar në neoplazite. Mbi 50 % e neoplazive humane përmbajnë mutacione të këtij geni. Në kushte fiziologjike, p53 ka gjysëmjetë të shkurter (20 minuta), pasi proteolizohet nga ubiquitina. Në ndryshim nga RB (kontrollon ciklin normal të qelizës), p53 ndërhyne kur qeliza dëmtohet dhe ndihmon në procesin e riparimit duke nxitur transkriptimin e GADD45 (Growth Arrest and DNA Damage), që kodifikon një proteinë, e cila merr pjesë në riparimin e DNA (Fig. 8. 46). Në se dëmtimi i DNA merret me sukses, p53 do të aktivizojë genin MDM2, prodhimin e të cilit e lidh p53, madje e degradon atë dhe në këtë mënyrë e lejon qelizën të vazhdojë ciklin. Humbja homozigote e genit p53 shihet në shumë neoplazi, si në karcinomat e mushkerive, të kolonit, të gjirit, të ezofagut.

Në shumicën e rasteve, mutacionet që inaktivizojnë të dy kopiet e genit p53 janë të fituara nga qeliza somatike. Rrallë herë, ndonjë individ trashëgon një alel mutant të genit p53, çka e predisponon individin të zhvillojë neoplazi malinje, pasi mjafton një thyerje (“goditja e dytë”), për të inaktivizuar alelin tjetër, si ndodh në persona të prekur nga sindroma e Li Fraumeni, që janë subjekte të rrezikuara 25 herë më shumë për të zhvilluar neoplazi si domos karcinoma, sarkoma, limfoma e neoplazi të trurit. Geni p53 (ashtu si Rb), vepron mbi berthamen qelizore për të frenuar ciklin qelizor, por vepron vetëm kur qeliza dëmtohet, atëherë ndërhyne me urgjencë si një “polic molekular” i DNA, duke ndaluar qelizën genetikisht të dëmtuar p.sh nga veprimi i agjentëve kimikë mutagjenë, ose nga radiacioni jonizant.

Proteina p53, pasi lidhet me DNA, kontrollon transkriptimin dhe të geneve të tjera. Rreth 80 % e mutacioneve në formë pike të p53 në neoplazite humane, lokalizohen në domenin lidhës të DNA, por me që peson mutacion nuk është në gjendje të lidhi DNA dhe prodhon një proteinë defektive (mutante), që bllokon funksionin e proteinave normale.

Krahas mutacioneve somatike dhe hereditare, p53 mund të inaktivizohet dhe me mekanizma të tjera. Ashtu si për RB, disa proteina transformuese të viruseve me DNA (proteina E6 e HPV), mund të lidhen me p53 duke e degraduar (Fig. 8. 47). Një mekanizëm tjetër i neutralizimit të p53, është ai, që kryhet nepërmjet MDM2, e cila me parë e lidhe dhe më pas e degradon, për pasoje i bllokon fun-



ksionet e p53. Nivelet e MDM2 janë të larta në 33 % të sarkomave humane dhe në 50 % të leuçemitve, ku shkaktojnë humbje të funksioneve të p53. Aktiviteti kryesor i p53 është ndalimi i ciklit qelizor dhe nxitja e apoptozes, si përgjigje ndaj dëmtimeve të DNA, kur nuk arrijnë të merremtohet. Pra, p53 bën ndalimin urgjent të ciklit, kur DNA dëmtohet p.sh nga radiacioni, nga rrezet ultraviolete, nga agjentet kimike mutagjene, reagon ndaj ndryshimeve të potencialit REDOX të qelizës, në gjendje hipoksie, në plakjen e qelizës dhe në gjendje të tjera stresi, që shkaktojnë dëmtime të DNA.

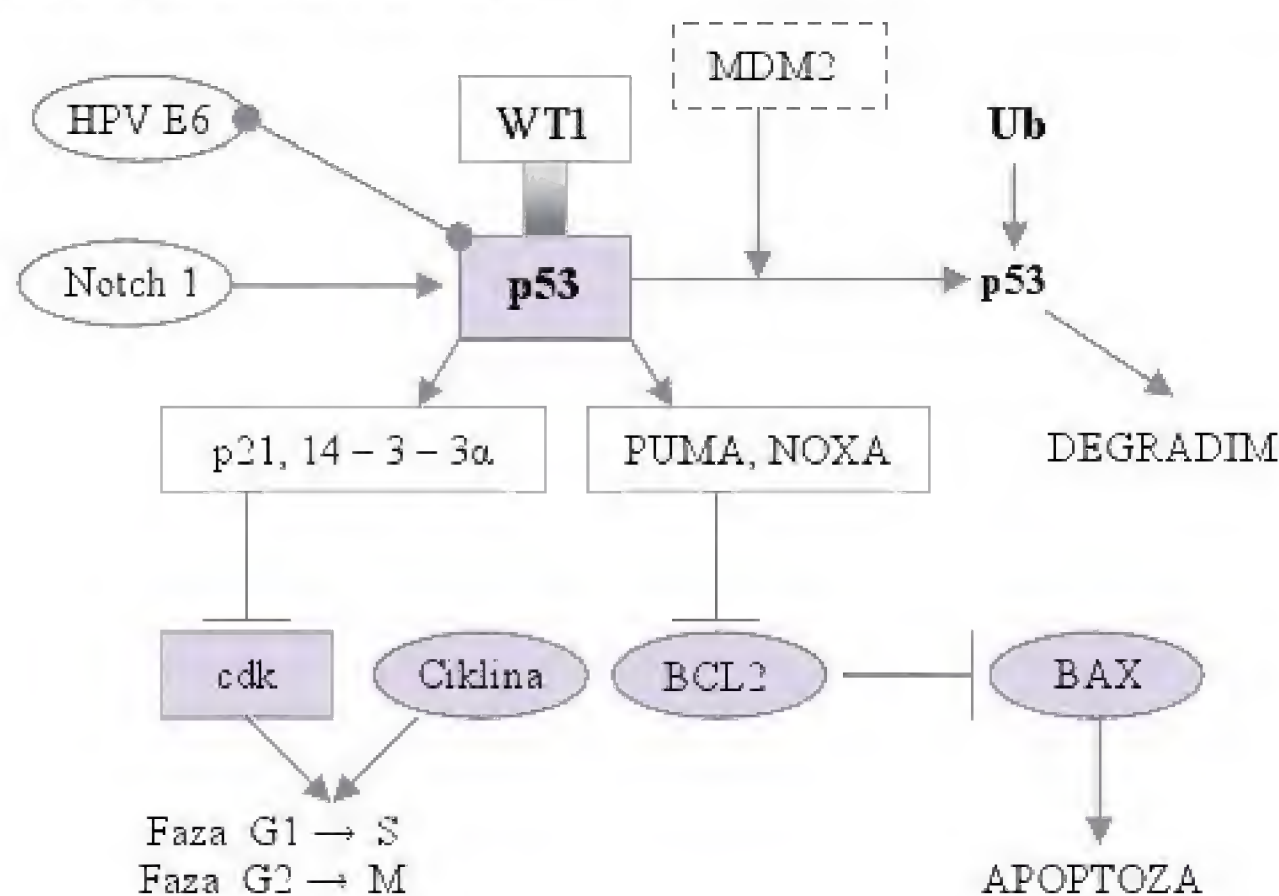


Fig. 8. 47. Mekanizmat e nderhyrjes të p53 në zhvillimin e apoptozes dhe të neoplazisë.

Kur dëmtohet DNA, proteina p53 grumbullohet me shpejtesi në bërthamë. Në përgjigje të dëmtimit të DNA, aktivizohen kinazat si proteinkinaza-DNA-dipendente dhe ATM. Këto enzima fosforilojnë p53, që e bëjnë të lidhet me DANN, duke funksionuar si faktor transkriptimi për gene të tjera, që ndërmjetësojnë ndalimin e ciklit dhe zhvillimin e apoptozes qelizore. Ndalimi i ciklit qelizor nga p53 ndodh në fazën e voneshme të G1 dhe shkaktohet nga transkriptimi i p53 me anë të p21, që është inhibitor i CDK. Kjo periudhë qetesie, i jep kohë qelizës të riparojë dëmtimet. Kur DNA riparohet në këtë fraksion kohe, atëherë p53 aktivizon gjenin MDM2, prodhimi i të cilit e lidh p53 duke e degraduar dhe në këtë mënyrë heq bllokun e qelizës e cila vazhdon të komplotojë ciklin e saj.

Në rast se riparimi i DNA-s deshton, p53 e ndalon ndarjen, dhe e eliminon qelizën duke transkriptuar gjenet e suicitit – BAX, pra e komandon qelizën drejt apoptozes. Proteina BAX lidh dhe e frenon proteinën BCL-2, që normalisht kryen bllokimin e apoptozes.

Për këto role të rëndësishme p53 është quajtur “roja i genomes”. Nga kjo panoramë, rezulton se p53 përfaqëson pikën nderlidhëse midis dëmtimit të DNA, riparimit të DNA, ndalimit të ciklit qelizor dhe apoptozes. Në fakt, p53 është anëtar i një familje multigenike. Kështu p73, i quajtur vëllai i madh i p53, është një gen tjetër, i vendosur në lokusin 1p36, i cili kodifikon një proteinë, që ka 60 % ngjashmëri me p53 dhe mund të çojë në ndalimin e ciklit qelizor dhe në apoptozë kur dëmtohet DNA. Anëtari më i ri i zbuluar në këtë familje është p63. Studimet sugjerojnë se mungesa e p53, kompensohet me shprehjen e geneve të



tjera të njejtës familje. Aftësia e p53 për të kontrolluar apoptozën, si përgjigje ndaj dëmtimeve të DNA, ka vlera aplikative në klinike. Mjekimet me radioterapi dhe kemioterapi, funksionojnë pasi shkatërrojnë DNA e qelizave në rritje dhe nxisin apoptozën. Neoplazite me p53 normale, u përgjigjen me mirë këtyre dy terapive (p.sh. teratokarcinoma e testikut dhe leucemia limfoblastike akute e fëmijëve), ndryshe nga neoplazite që kanë mutacion të p53 (kanceret pulmonar dhe kolorektal), që janë relativisht rezistente ndaj kemioterapive dhe radioterapive.

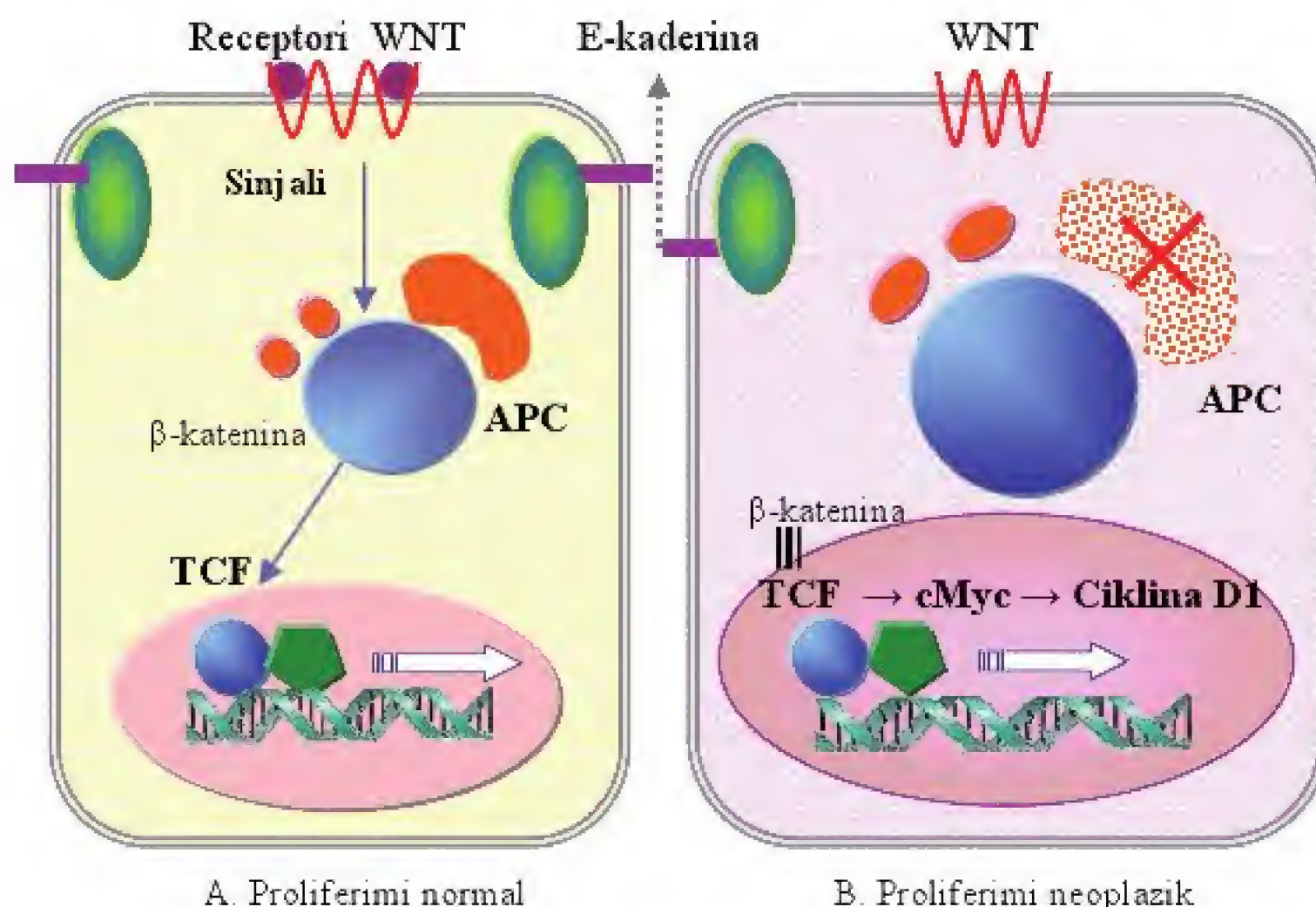


Fig. 8. 48. Kur APC peson mutacione (B) ose mungon, nuk ndodh shpërberje e  $\beta$ -kateninës, e cila kalon në berthamë ku lidhet me TCF (faktor transkriptimi), aktivizon genet e ciklit qelizor (cMyc, Ciklina D1) dhe qeliza sillet sikur ndodhet në nxitje të përhershme të WNT e ndahet pa ndalim.

**Rruga e APC/ $\beta$ -kateninës.** Rregullimi i sinjaleve, që nxisin rritjen e qelizës, është një rrugë tjetër, ku mund të veprojnë prodhimet e geneve onkosupresore, si p.sh. prodhimet e geneve APC dhe NF-1. Mutacionet në linjen gjernimale në lokuset e APC (5q21) dhe NF-1 (17q11.2), shoqërohen me neoplazi beninje, që përfundojnë me zhvillimin e karcinomave. Në rastet me mutacion të genit APC, të gjithë individët zhvillojnë polipe adenomatoze në kolon gjatë dekadave të 2<sup>o</sup> - 3<sup>o</sup> të jetës, madje ndonjë nga polipet, peson transformim malinj. Për zhvillimin e neoplazisë, geneti onkosupresor APC duhet të humbin të dy kopjet, çka është vërtetuar në eksperimentet e kryera në miuj, ku u zhvilluan adenoma të kolonit.

Krahas këtyre neoplazive me predispozicion hereditar, humbja homozigote e genit APC rasteset dhe në 70 – 80 % të karcinomave kolorektale dhe të adenomave sporadike. Proteina APC është përbërës i rruges së sinjalizimit WNT, me rol të rëndësishëm në kontrollin e fatit të qelizës, në adezionin dhe në polaritetin e qelizës gjatë zhvillimit embrional, madje sinjalet që vijnë nepermjet WNT, janë të nevojshëm për ripërtëritjen e qelizave staminale hematopoetike.

WNT i transmeton sinjalet me familjen e receptoreve sipërfaqësor, të quajtur frizzled (FRZ) dhe nxit rrugë të ndryshme, si pjesëmarrjen e  $\beta$ -kateninave dhe të APC, që janë dy komponentet e rruges, që kapin sinjalet WNT (Fig. 8. 48). Një



nder funksionet e rendesishme te proteines APC eshte nenregullimi i aktivitetit te  $\beta$ -katenines, e cila lidhet me E-kaderinen citoplazmike (proteine e membranes per adezionin qelizor). Kur mungojne sinjalet nga WNT (qeliza ne qetesi), APC formon nje kompleks makromolekular me  $\beta$ -kateninen, duke e degraduar ate, per cka nivelet intraqelizore te  $\beta$ -katenina ulen. Kur qelizat stimulohet ne vazhdimesi nga WNT, bllokohet shkaterrimi i kompleksit, nuk ndodh degradimi i  $\beta$ -katenines, rritet niveli i saj citoplazmik, e cila transferohet ne berthame ku lidh TCF (faktor transkriptimi), qe aktivizon gene te shumte te implikuar ne ciklin qelizor. Kur geni APC peson mutacione, ose mungon, nuk ndodh shkaterrimi i  $\beta$ -katenines, e cila ne kete gjendje transferohet ne berthame dhe nxit proliferimin.

Me humbjen e APC, qeliza sillet sikur te ndodhej nen influencen e vazhdueshme te sinjaleve te ardhur nga WNT dhe sikur  $\beta$ -katenina te ishte e lire e me teprice, kesisoj aktivizon genet, qe nxisin proliferimin qelizor (rritet transkriptimi i c-MYC, i Ciklines D1, BMP4 dhe e geneve te tjere me rol ne proliferimin qelizor). Ne shume neoplazi ndodh mutacion i  $\beta$ -katenines, e cila nuk frenohet nga APC, madje ne kete forme migron ne berthame duke nxitur proliferimin e cfarenuar te qelizes. Degradimi i rruges APC/ $\beta$ -katenina ndeshet ne tumoret e kolonit, madje mutacioni i  $\beta$ -katenines eshte i pranishem ne 50 % te hepatoblastomave dhe ne rreth 20 % te karcinomave hepatoqelizore.

**Gene te tjere me funksion si onkosupresor.** Natyrisht, jane per t'u zbuluar dhe shume gene te tjere onkosupresore, madje shpesh dyshohet, se ato ndodhen ne delecionet kromozomale, ose ne LOH. Ne pamundesie per te pershkrukur te gjithë genet onkosupresore, po trajtojmë shkurtimisht disa me kryesoret:

**Lokusi INK4a/ARF.** Mutacionet e ketij geni ndeshen ne 20 % te melanomave familjare dhe ne disa neoplazi sporadike, si ne 50 % te karcinomave pankreatike, ne karcinomat me qeliza skuamoze te ezofagut, ne karcinomat e veshikes urinare dhe ne kolangiokarcinomat. Allelet mutante te p16INK4a, e humbin aftesine te bllokojne aktivitetin e ciklines D-CDK4, kesisoj nuk jane ne gjendje te parandalojne fosforilimin e RB ne ciklin qelizor.

**Vija TGF- $\beta$ .** Geni, qe kodifikon per receptoret e TGF- $\beta$  te tipit II, eshte i dizaktivizuar ne 70 % te neoplazive te kolonit, ne te semure me HNPCC (Kanceri hereditar jopolipoz kolono-rektal), ne neoplazite sporadike te kolonit dhe ne neoplazite gastrike ne te semure me HNPCC.

**Geni NF-1.** Subjektet qe trashegojne allelin mutant te genit NF-1, zhvillojne neurofibroma beninje. E njejta gjendje rezulton dhe nga inaktivizimi i kopjes se dyte te genit. Disa neurofibroma perfundojne ne neurofibrosarkoma, ndersa femijet me neurofibromatoz te tipit 1° rrezikojne te zhvillojne glioma te nervit optik. Prodhimi proteinik i genit NF-1, i emertuar neurofibromina, rregullon kapjen e sinjalit nepermjet proteines RAS. Neurofibromina, ben pjese ne familjen e proteinave, qe aktivizojne enzimen GTP-aza, e cila lehteson konvertimin e RAS nga gjendja aktive ne gjendje inaktive. Humbja e funksionit te NF-1, ben qe RAS te mbetet aktiv, cka nxit proliferimin e cfarenuar qelizor.

**Geni NF-2.** Mutacionet e genit NF-2 predispozojne zhvillimin e neurofibromatozes te tipit II, ndersa te semuret me deficit NF-2 zhvillojne schwanomën beninje te nervit akustik. Mutacionet somatike te dy alleleve te NF-2 jane gjetur ne meningeomat dhe ne ependimomen sporadike.

Prodhimi i genit NF-2, i quajtuar merlina, ngjane me proteinen e citoskeletit 4.1 te membranes te eritrociteve, e cila lidhet me familjen e proteinave ERM (ezrina, radiksina, moezina) te citoplazmes qelizore, ku shoqerojne citoskletin. Merlina, nga nje ane lidh aktinen dhe nga ana tjeter CD44 (proteine transmembranore e implikuar ne nderveprimin qelize – matriks). Eshte verifikuar se qeli-



zat, qe kane mungese te merlines, nuk jane ne gjendje te krijojne lidhje nderqelizore dhe behen te pandjeshme ndaj sinjaleve normale te ndalimit te rritjes, qe vijne gjate kontakteve nderqelizore.

*Geni VHL.* Mutacionet gjerninale te genit te Von Hippel Lindau ne krahun e shkurter te kromozomit 3, shoqerohen me formen hereditare te feokromocitozes, te hemangioblastomes te sistemit nervor qendror, te angiomave te retines dhe te kisteve ne veshka. Mutacionet sporadike te ketij geni, verifikohen dhe ne neoplazi sporadike te veshkave. Proteina VHL formon nje kompleks, qe funksionon si ubiquitine-lidhese, duke frenuar veprimin e ubiquitines, degradimin e HIF-1 dhe bashkeshoqerohet me rritjen e nivelit te faktoreve te rritjes angiogenetike.

*Geni PTEN.* Geni per fosfatazen PTEN, lokalizohet ne kromozomin 10p23 dhe shpesh paraqitet me delecione ne disa neoplazi humane, si ne karcinomat e endometrit dhe ne glioblastomat. Geni PTEN ndalon ciklin qelizor, apoptozen, frenon levizjet qelizore. Supozohet se PTEN e bllokoi ciklin qelizor duke rritur transkriptimin e frenuesve te ciklit p27Cip/Kip dhe te proteinave respektive. Me humbjen e PTEN, qeliza eshte e lire te vazhdoje ciklin qelizor.

*Geni WT-1.* Lokalizohet ne kromozomin 11p13 dhe shoqeron si formen hereditare e sporadike te tumorit te Willms dhe karcinomen renale infantile, ne te cilat ndodh inaktivizimi i lokusit WT-1. Proteina WT-1 aktivizon transkriptimin e geneve te implikuar ne diferencimin e veshkave e te gonadeve.

*Kaderinat.* Jane familje glikoproteinash, transmembranore, qe veprojne per ngjitjen e qelizave epiteliiale. Humbja ose mutacionet e kaderinave favorizojne fenotipin malinj dhe çojne ne dizagregim te qelizave, qe zoterojne fuqi invaduese lokale e metastazuese. Pakesimi i kaderinave ne siperfaqen e qelizave, eshte dokumentuar ne shume prej neoplazive te ezofagut, te stomakut, te kolonit, te gjirit, te vezoreve dhe te prostates. Mutacionet ne linjen gjerninale te genit te E-kaderines, predispozojne format familjare te kancereve te stomakut. Reduktimi i shprehjes se E-kaderines ne nje pjese rastesh, lidhet me mutacione te genit E-kaderina, ndersa ne neoplazi te tjera, pakesimi ndodh si efekt dytesor nga mutacioni i genit te  $\beta$ -katenines, pikerisht ne pozicionin intraqelizor te E-kaderines.

*Geni KLF6.* Mutacioni i ketij geni takohet ne mbi 70 % te neoplazive primitive te prostates. Besohet se KLF6 frenon proliferimin qelizor, nepermjet shtimit te transkriptimit te p53, ne menyre te pavarur nga p21, qe eshte frenues Cip/Kip te ciklit qelizor. Kur geni KLF6 peson mutacione, atehere p21 humb aktivitetin bllokues te ciklit ne qelizen e lenduar.

*Geni Patched (PTCH).* Eshte gen onkosupresor, qe kodifikon nje proteine te membranës (emertohet PATCHED), qe funksionon si receptor per nje familje proteinash te quajtura *Hedgehod*. Nepermjet vijes Hedgehod/PATCHED, rregullohen shume gene, perfshi TGF- $\beta$  dhe PDGF-R. Mutacioni i genit PTCH eshte pergjegjes i sindromes Gorlin (semundje hereditare - karcinoma nevoide me qeliza bazale). Mutacionet e PTCH takohen ne 20 – 50 % te rasteve me karcinoma bazoqelizore, ku mbi gjysma e mutacioneve shkaktohen nga rrezatimi ultraviolet.

### 8. 5. 7. Apoptoza në rritjen neoplazike.

Eshte e rendesishme te theksojme se, ashtu si rritja qelizore rregullohet nga gene, qe nxisin dhe ndalojne rritjen, mbijetesa qelizore eshte e kondicionuar nga gene, qe nxisin dhe frenojne apoptozen. Qeliza permban dy grupe te medha genesh, nje pale qe e “ndeizin” qelizen dhe pala tjeter qe e “shuajne” qelizen.

Ne kontekstin onkologjik, proliferimi dhe grumbullimi i qelizave neoplazike kryhet jo vetem nga aktivizimi i onkogeneve, apo nga inaktivizimi i geneve onkosupresore, por edhe nga mutacionet e geneve qe rregullojne apoptozen.



Dihet se ne qelizen normale ekziston nje familje e madhe genesh, qe kontrollojne apoptozen, qe jane te pranishem dhe ne qelizen neoplazike, nder te cilet rendisim genet BCL-2, BCL-X, BAX, BAD. Prototipi i ketyre geneve eshte BCL-2, i cili eshte zbuluar ne 85 % te limfomave folikulare me qeliza B, qe kane nje translokim karakteristik (14;18), pra translokohet nga lokusi 18q21 ne lokusin 14q32 te vargut te rende te imunoglobulinave.

BCL-2 ka nje lokalizim te pazakonshem nga genet qe shoqerojne kanceret, pasi vendoset ne faqen e jashteme te membranës te mitokondreve. Normalisht geni BCL-2, nepermjet rruges mitokondriale, e mbron qelizen nga apoptoza, por kur geni peson mutacione, atehere aktivizohen genet promotore te vdekjes qelizore si BAX, BAD.

Geni Bcl-2 nderhyne me mekanizma te ndryshem ne zhvillimin e neoplazive. Kesisoj, ne limfomat malinje kemi shtimin e limfociteve B, qe ne fakt ndodh me shume nga pakesimi i vdekjes qelizore me mekanizmin e apoptozes, se sa nga proliferimi qelizor, madje kjo vertetohet me faktin se limfocitet B rriten me ngadale ne krahasim me limfomat e tjera.

Krahas BCL-2, jane pershkruar dhe dy gene te tjere p53 e MYC te lidhur me apoptozen, madje mekanizmat molekulare te apoptozes, te krijuar nga keto dy gene, gershetohen me ato te rruges te genit BCL-2. Geni p53 rrit transkriptimin e geneve proapoptozik si BAX, BAD, BCL-Xs, BAK etj, ndersa kur humb aktiviteti i p53 (mutacione), ose kur alterohen INK4a e MDM2, reduktohet transkriptimi geneve proapoptozik BAX, kesisoj pakesohet apoptoza dhe ulet pergjigjia ndaj kemioterapise. Edhe BID, nje tjeter anetar proapoptozik i familjes BCL2, rregullohet nga p53, madje ky mund ta shtojte vdekjen qelizore si pergjigjie ndaj kemioterapise. MYC dhe BCL-2 me mutacione, bashkepunojne ne genezen e neoplazive, ku MYC nxit proliferimin, ndersa BCL-2 frenon vdekjen apoptozike te qelizes. Ky shembull eshte nga te rrallet, ky dy gene, bashkeveprojne ne zhvillimin e kancerit.

Qelizat normale kerkojne sinjale te vazhdueshme per te mbijetuar, si p.sh i duhen sinjalet, qe merr nepermjet rruges PI-3 Kinaza/AKT, qe parandalojne aktivitetin e apoptozes, ndersa kur keto sinjale mungojne, si ndodh kur AKT peson mutacione, atehere shkakton apoptoze. Ne qelizat kanceroze verehet mbishprehje e AKT me mutacion, por dhe nga mutacione, qe inaktivizojne genin onkosupresor PTEN. Alteracione te tilla, e rrisin rezistencen e qelizes neoplazike ndaj proceseve te apoptozes, pra behen te „pa vdekshme“.

#### **8. 5. 8. Defiçiti i riparimit të DNA, paqendrueshmëria genike në qelizat neoplazike.**

Ekzistojne nje mori faktoresh, qe mund ta demtojne DNA si radiacioni jonizant, rrezet e diellit, lende kimike mutagene, kancerogene ushqimor, ROS (Reactive Oxygen Species), qe prodhohen nga metabolizmi qelizor dhe stressi oksidativ, por nga ana tjeter, qeliza kunderpergjigjet me shume aktivitete per ta mbrojtur dhe per ta riparuar DNA. Krahas ketyre demtimeve ambientale, ekziston dhe nje tjeter demtim i brendshem i DNA, i shkaktuar nga gabimet spontane, qe ndodhin gjate replikimit qelizor. Keto grupe demtimesh, ne se nuk shoqerohen me riparim te DNA dhe ruajtjen e integritetit te genomes, e shtyjne qelizen drejt transformimit malinj.

Rendesia e geneve ne riparimin e DNA eshte verifikuar ne sindromen e karcinomes hereditare jo polipoide te zorres se trashe, ku kemi defiçite te geneve qe rregullojne mosperputhjet ne riparimin e DNA-s. Subjektet, qe lindin me mutacione hereditare te proteinave te riparimit te DNA-s, rrezikojne te zhvillojne



neoplazi, për çka këto gjendje quhen “sindrome të paqendrueshmërisë gjenike”. Difektet në mekanizmat e riparimit të DNA ndeshen dhe në neoplazite sporadike. Genet që komandojnë riparimin e DNA, në vetvete nuk janë onkogene, por alteracioni i tyre bën, që të zhvillohen mutacione në gene të tjera, sidomos gjatë ndarjes normale të qelizës. Paqendrueshmëria e genomes verifikohet në rastet kur humbin dy kopje të geneve. Difektet e riparimit të DNA janë:

- a. mismatch repair (riparim rrëmujë);
- b. nucleotide excision repair (riparimi i nukleotidit të prerë);
- c. recombination repair (riparimi në mënyrë të rikombinuar), të cilët do t'i trajtojnë në vazhdim, të lidhura me disa gjendje patologjike.

#### **Sindroma e neoplazisë hereditare e të kolonit jo-polipoid.**

Roli i geneve të “mismatch repair” të DNA, me predispozicion për neoplazi, shihet i thjeshtuar në sindromën e HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). Kur riparohet një helikë e DNA, këto gene (Msh-2) veprojnë si “kontrollor të kopjimit” dhe në rast se kopja bëhet e gabuar, p.sh. ndërrohet aminoacidi G me T, në vend të A me T që bëhet në normë, këto gene ndërhyjnë e bëjnë korigjimin e nevojshëm. Kur këto gene kanë mutacione, gabimi struktural nuk korigjohet e kështu transmetohet në të gjitha gjeneracionet e qelizave bija. Në të semuret me sindromën e HNPCC, karcinomat zhvillohen në 1/3 e sipërme të kolonit.

#### **Xeroderma pigmentosa.**

Është sëmundje hereditare, me rrezik të lartë për zhvillimin e neoplazive të lekures, kur subjekti do të ekspozohet ndaj rrezeve ultraviolette të diellit. Në thelb të sëmundjes është defiktimi në riparimin e DNA, sepse rrezet ultraviolette krijojnë lidhje të kryqezuara me mbetjet pirimidinike, duke nxitur replikim anormal të DNA. Ky dëmtim korigjohet nepermjet një sistemi riparuesish të nukleotideve (Nucleotide Excision Repair - NER), që implikon gene të shumta dhe disa prodhime proteinike, ku humbja hereditare e njerit prej këtyre faktoreve, zhvillon xeroderma pigmentosa.

#### **Sëmundje hereditare me difekte të riparimit të DNA me rikombinim homolog.**

Në paragrafet e më parshëm, trajtuam disa sëmundje hereditare të konsideruara preneoplazike, ndër të cilat përfshihen disa sëmundje autosomike-recesive, që krahas neoplazisë, kanë dhe dëmtime të tjera organore, si të sistemit nervor (ataksia-teleangektazia), zhvillojnë anemi (anemia Falcon), kanë difekte në zhvillim (sindroma e Bloom) etj.

Të semuret me sindromën Bloom, me predispozicion për të zhvilluar disa neoplazi, e kanë gjenin defiktar në kromozomin 15, i cili kodifikon helikazën (BLM-helikaza), që ndërhyjnë në riparimin e DNA me rikombinimin homolog.

Të semuret me ataksi-teleangektazia kanë një fenotip kompleks, i shprehur me humbje graduale të qelizave Purkinje në trurin e vogël, çka shkakton ataksi dhe mangësi në maturimin dhe proliferimin e limfociteve.

Këto difekte zhvillojnë në imunodeficiencë, rritje të ndjeshmërisë ndaj rrezatimit, dhe neoplazi limfoide malinje. Mutacioni i genit ATM, çon në humbjen gati totale të proteinës respektive, një kinazë, që funksionon për të zbuluar keputjen e helikës së dyfishtë të DNA, dëmtim ky, që shkaktohet nga rrezatimi jonizues ose nga radikalet e lira të oksigjenit. Gjatë një dëmtimi të tillë, aktiviteti kinazik i ATM rritet shpejt dhe shkon të fosforilizojë p53, e cila e ndalon ciklin qelizor në fazën G1, por kur DNA nuk riparohet, qeliza peshon vdekje apoptike. Në qelizat ku mungon geni ATM normal, atëherë ndodh që p53 nuk e ndalon ciklin qelizor e kështu qelizat me DNA të dëmtuara vazhdojnë me proliferimin e vazhdueshëm neoplazik dhe këtë dëmtim i transmetojnë dhe qelizave bija.



Geni ATM me mutacion, është verifikuar në 1 % të subjekteve heterozigote portatore të këtij geni. Edhe pse heterozigotet nuk zhvillojnë neoplazi, ata janë të ekspozuar ndaj një rreziku të lartë për të pësuar dëmtime të DNA nga rrezatimet.

**Geni BRCA-1 dhe BRCA-2.** Janë dy gene, që kryesisht shoqërojnë neoplazite e gjirit, por dhe neoplazi të tjera malinje. Geni BRCA-1 ndodhet në kromozomin 17q21, ndërsa geni BRCA-2 në kromozomin 13q12-13 dhe si ndodh me genet e tjere onkosupresore, subjektet që trashëgojnë mutacione të njërit prej këtyre dy geneve, janë tepër të ekspozuar të zhvillojnë kancerë të gjirit.

Mutacioni i genit BRCA-1, rrit rrezikun të zhvillohen neoplazi epiteliale të vezoreve dhe rrezik më të ulët për t'u zhvilluar kancer në prostate dhe në kolon. Në të njëjtën mënyrë, mutacioni i genit BRCA-2 shton rrezikun e zhvillimit të neoplazive të vezoreve (më pak se BRCA-1), të kancerëve të gjirit, të melanomave dhe të kancerëve të pankreasit.

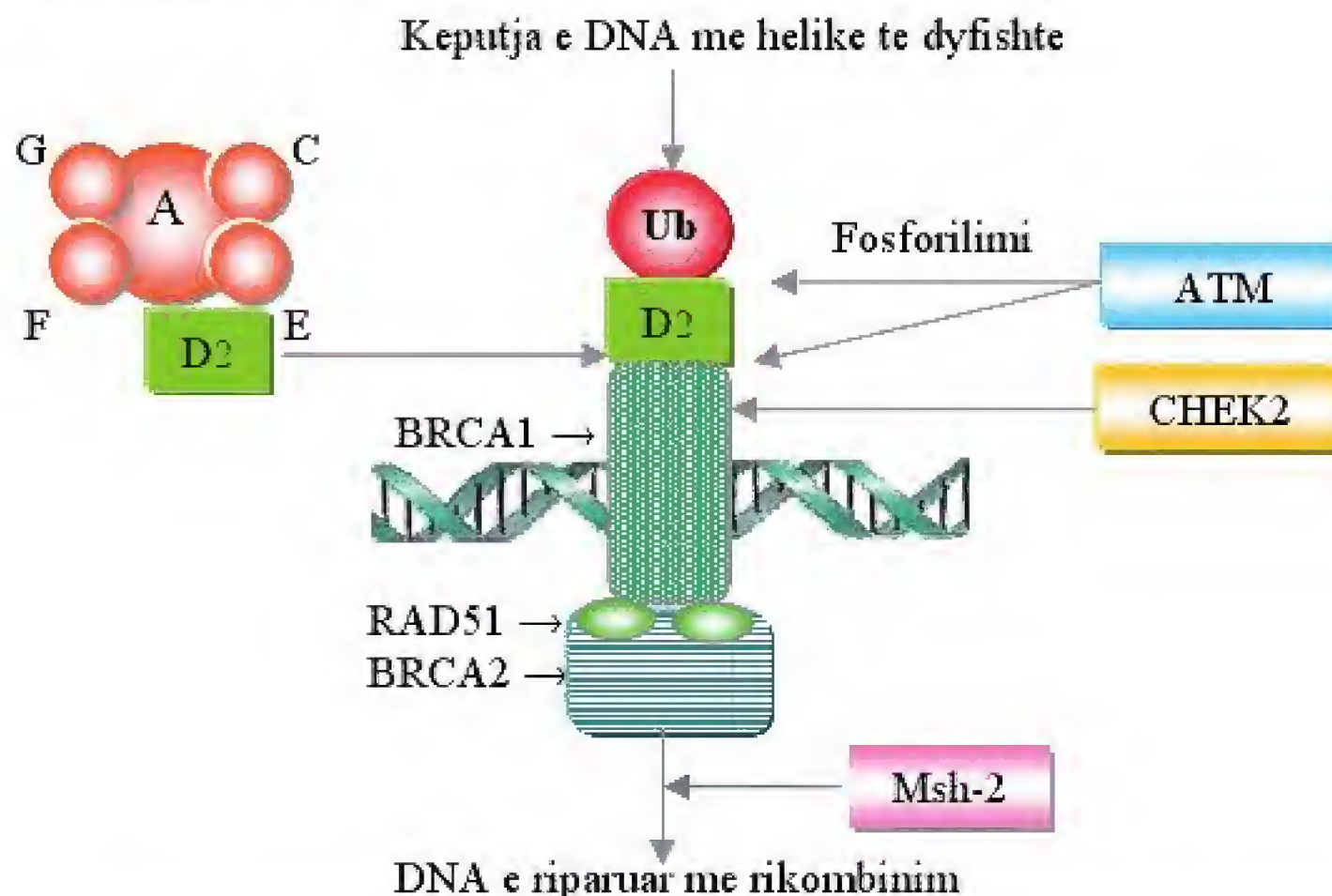


Fig. 8. 49. Skema e bashkeveprimit të geneve për riparimin e DNA së dëmtuar.

Statistikat konfirmojnë se 10 – 20 % e neoplazive të gjirit janë familjare dhe në këte kuader, mutacionet e geneve BRCA-1 e BRCA-2 janë gjetur në mbi 80 % të formave familjare, madje ndeshen në familje me shumë anëtar të prekur nga këto neoplazi, por janë të pranishëm dhe në 3 % të kancerëve të tjere të gjirit.

Ndonese funksionet e këtyre geneve nuk janë qartësuar plotësisht, dihet se prodhimet e tyre proteinike lokalizohen në berthamen qelizore, ku implikohen në rregullimin e transkriptimit. Geni BRCA-1 punon për të rregulluar aktivitetin e receptoreve estrogenik, por është dhe bashaktivizues i receptoreve për androgenet. Te dy genet BRCA-1 dhe BRCA-2, pasi lidhen me genin RAD51, nderhyjnë në riparimin e çarjes të filamentit të dyfishtë të DNA dhe punojnë në rimodelimin e kromatines. Genet BRCA-1 dhe BRCA-2 janë të lidhur me perberesit e pikës së kontrollit G1/S, ku nderhyjnë për ndalimin e ciklit qelizor dhe kështu i japin mundësi DNA të riparohet. Pra, kuptohet, pse defektet në këto gene rrisin rrezikun e zhvillimit të neoplazive të gjirit dhe të vezoreve.

Në rastet kur dëmtohen filamentet e helikes së dyfishtë të DNA, gen-proteina ATM, është ajo, që e njeh dëmtimin e DNA dhe se bashku me proteinkinazat e aktivizuar CHEK2, veprojnë duke fosforiluar BRCA-1 dhe RAD51, kështu që nxis-



in nigrimin e tyre, për t'u vendosur mbi segmentin e demtuar të DNA (Fig. 8.49). Kompleksi i proteinave, që shoqërojnë anemine Falconi (proteinat A,C,E,F,G), nxit veprimin e ubikuitines, që së bashku me proteinen Falconi D2 dhe me BRCA-1 lokalizohen në pikën ku është keputur DNA. Në këtë terren shihen BRCA-2 dhe RAD51 (enzimat riparuese të DNA me rikombinim) dhe kështu së bashku me BRCA-1 e riparohen dëmtimet.

Kohët e fundit, BRCA-2 është identifikuar si geni FANCD1, një ndër genet e shkurta të implikuara në anemine Falconi. Pra, genet BRCA mund të pësojnë mutacione si në anemine Falconi dhe në neoplazitë e gjirit, dy sëmundje krejt të ndryshme, por që kanë të përbashkët paqendrueshmëri gjenike të prodhuar nga defektet e geneve riparuese të DNA me rikombinim homolog. Gjithashtu është verifikuar se mutacionet e ATM, janë të shpeshta dhe në individë me kuader familjar të neoplazive të gjirit dhe të vezoreve.

#### 8.5.9. Potenciali replikativ i kufizuar: telomeraza.

Qeliza normale, pas një numri të caktuar ndarjesh, humb pjesë skajore të telomereve dhe ndalon në një gjendje, të shprehur me humbje të aftësisë replikuese, që është emërtuar senescenca replikative. Shkurtimi i vazhdueshëm i telomerit, nxit kontrollin e ciklit qelizor nga grupi i proteinave p53 dependente, që bllokojnë proliferimin, ose e çojnë qelizën në apoptozë. Sa me shumë ndarje ben qeliza, aq me shumë shkurtohen telomeret. Në qelizat germinale, shkurtimi i telomereve parandalohet nga prania e enzimes telomeraza, që spjegon përse këto qeliza replikohen në mënyrë të vazhdueshme. Në shumicën e qelizave somatike këto enzime mungojnë, e kështu ato vuajnë nga humbja progresive e telomereve. Prania e telomerazës në qelizat normale zgjat potencialin jetësor të qelizës, çka konfirmon hipotezën se humbja e telomerazës, çon në humbje të aktivitetit replikativ.

Nga ky prezantim shtrihet pyetja: nëse shkurtimi i telomereve dhe humbja e telomerazës ndalon replikimin, pra kufizon jetën e qelizës, çfarë ndodh me qelizat neoplazike, që vazhdojnë të ndahen pa kufi dhe si bëhen të "pavdekshme"? Sigurisht, qelizat neoplazike kanë gjetur një mënyrë për të shmangur shkurtimin e telomereve dhe kjo i dedikohet riaktivizimit të telomerazës. Qelizat neoplazike me defekte në pikën e kontrollit të ciklit qelizor, pësojnë shkurtime kritike të telomereve gjatë çdo ndarje dhe për pasoje mund të vdesin me apoptozë, ose të mbijetojnë me defekte kromozomike, që shkaktojnë paqendrueshmëri gjenomike.

Riaktivizimi i telomerazës në qelizat me alteracione gjenike, krijon një aftësi proliferative të kufizuar, sidomos të qelizave, që rrezikohen të pësojnë transformim neoplazik. Qelizat neoplazike, kanë mbetje telomerike tepër të shkurtera, por kanë dhe telomerazën, që i ruan në këto përmasa. Është verifikuar se antigeni E6 i HPV-16 (virusi i papillomës humane), i njohur për rolin degradues të p53, është në gjendje të aktivizojë telomerazën e keratinociteve në kulturë qelizore. Nga ana tjetër ende nuk është konfirmuar, se të gjitha qelizat neoplazike janë imortale (të pavdekshme), ashtu si dhe numri i mitozave, që verifikohen në neoplazinë paresore dhe në vatrën metastatike, është më i lartë nga sa lejon gjatësia e reduktuar e telomereve. Në fakt, aktiviteti i telomerazës shihet në mbi 90 % të neoplazive, çka sugjeron se këto enzime, ndikojnë të ruhet gjatësia e telomereve të kromozomeve, çka është thelbësore për ruajtjen e potencialit replikativ të qelizës neoplazike. Këto të dhëna, kanë sugjeruar të kerkohen rrugët e mjekimit të neoplazive nëpërmjet bllokimit të telomerazës, por ende nuk është arritur ndonjë rezultat premtues.

Për sa i përket neoplazive, që rezultojnë me telomerazë negative, gjatësia e telomereve mbahet me mekanizmin e quajtur ALT, që është një proces, që ndër-



hyne për të ruajtur të pandryshuar gjatësinë e telomereve, me anë të rikombinimit kromozomik, që kryhet gjatë shkëmbimit të sekuncave ndërkromozomale gjatë proliferimit qelizor.

## 8. 6. MEKANIZMAT E INVAZIONIT DHE TË METASTAZËS.

Neoplazia, së pari përhapet lokalisht (invadimi) e më pas në distancë (metastazat). Invadimi dhe metastaza janë dy marker biologjike tëpike të neoplazive malinje dhe shkak me i shpeshtë i vdekjeve. Është konfirmuar se nga neoplazite primitive shkeputen miliona qeliza, të cilat hyjnë në qarkullimin e gjakut dhe të limfes, por jo të gjitha zhvillojnë metastaza. Kjo rrethane shpjegohet me dy hipoteza: e para sugjeron se disa subklone qelizash neoplazike kanë kombinimet e nevojshme gjenike, që i kompletjnë fazat e metastazimit; ndërsa hipoteza alternative mbështet mendimin se metastaza është rezultat i anomalive të shumices të qelizave të neoplazise primitive, të cilat i japin neoplazise predispozicionin të metastazoje, tipar ky i quajtur “profil metastatik”. Procesi i metastazimit, ndahet në dy faza: 1. invazioni i shtrojes ndërqelizore dhe 2. përhapja vaskulare dhe mbje-llja e impinateve qelizore në organe të tjera.

### 8. 6. 1. Pushtimi i shtrojes ndërqelizore.

Qelizat neoplazike, për të invaduar dhe metastazuar, ndeshen me strukturat matriksit ekstraqelizor, kështu që shkeputen nga masa paresore, e kapërcejnë membranën bazale e në vazhdimësi kalojnë ndërmjet indit bashkelidhës të shkri-fet dhe më pas hyjnë në vazat e gjakut, pasi kalojnë membranën bazale të vazës. Ky cikël përsëritet nga e para, sa herë embola e qelizave neoplazike del nga vaza e gjakut, për t’u mbjelle në një ind tjetër të largët.

Procesi i invadimit të shtrojes ndërqelizore mund të sintetizohet në katër faza:

- a. shkeputja e qelizave neoplazike;
- b. qelizat neoplazike sulmojnë lamininën e fibronektinën (përberes të shtrojes);
- c. sekretojnë enzima proteolitike, që degradojnë lokalisht përberesit e matriksit ekstraqelizor;
- d. nis migrimin e qelizave neoplazike në zonën e degraduar të matriksit ekstra-qelizor.

Qelizat normale, lidhen ngushtesisht njëra me tjetrën, madje dhe me struktura të tjera rrethuese. Ky proces kryhet me ndihmën e molekulave ngjitëse, ndër të cilat më e rëndësishmja është E-kaderina, një glikoproteinë transmembranore, e cila ndërmjetëson ngjitjen homotipike të indeve epiteliale, pra shërben për t’i mbajtur në bashkësi qelizat epiteliale, por dhe për të transmetuar dhe shkëmbyer sinjale ndërmjet këtyre qelizave. E-kaderina lidhet me citoskeletin qelizor nëpërmjet  $\beta$ -kateninës, një proteinë e faqes së brendshme të membranës qelizore.

Funksionimi normal i E-kaderinës varet nga lidhjet, që krijon me  $\beta$ -kateninën. Në shumë nga neoplazite epiteliale (adenokarcinoma e kolonit, karcinoma e gjirit), pakesohet shprehja e E-kaderinës, çka ndikon në prishjen e ngjitjes ndërqelizore dhe kështu, favorizon shkeputjen e qelizave neoplazike, që braktisin masën kryesore dhe tentojnë të infiltrojnë indet për rreth. Në disa neoplazi, E-kaderina është normale, por shprehja e saj është pakët, për shkak të mutacioneve, që ka pësuar geni kodifikues i  $\beta$ -kateninës.

Qeliza e shkeputur humb kontaktin me membranën bazale, por duhet ta kalojë nëpërmjet membranës bazale, që të arrijë stromën. Gjatë këtij procesi, membrana bazale i dërgon qelizës neoplazike sinjale rritjeje pozitive, por dhe negative. Keto



proçese ndermjetesohen nga receptoret e qelizës neoplazike, që lidhin lamininen dhe fibronektinen e membranës bazale. Qeliza neoplazike prodhon sasi të mëdha laminine, e cila pushton receptoret e sajë specifike. Pra, receptoret e qelizës neoplazike, në njerin krah lidhin lamininen dhe në krahun globular lidhin kolagenin e tipit IV të membranës bazale, duke formuar ura lidhëse ndermjet sipërfaqes së qelizës neoplazike e membranës bazale, që është e polarizuar në nivelin e sipërfaqes bazale. Ngjitja e receptoreve të qelizave neoplazike me lamininen dhe me fibronektinen, luajnë rol në migrimin, invazionin dhe metastazën.

Qelizat neoplazike, ashtu si qelizat normale, shprehin integrinat, që janë receptore për shumë elemente të shtrojes nderqelizore, si fibronektina, laminina, kolageni dhe vitronektina. Qelizat neoplazike mund të shprehin sasi të mëdha integrinash, madje prodhojnë integrina, që nuk janë të pranishme në indet normale. Në këtë plan, duket se ekziston një varesi ndermjet disa integrinave (integrina  $\alpha\beta 1$  të qelizave të melanomës) dhe aftësisë për të dhënë metastaza. Invadimi i shtrojes nuk ndodh me mekanizmin e presionit pasiv, që ushtron rritja qelizore, por kërkon dhe degradimin enzimatik të perberësve të shtrojes. Për këtë qëllim, qelizat neoplazike çlirojnë enzima proteolitike, por nxisin dhe qelizat e bujtesit (fibroblaste, makrofaget infiltrues) të prodhojnë proteaza, që shtohen e mbizoterojnë ndaj antiproteazave. Janë identifikuar disa grupe proteazash si, serina, cisteina dhe metalproteazat (MMP), MMP9 e MMP2, të njohura si kolagenaza, që hidrolizojnë kolagenin IV të membranës bazale të epiteleve dhe të paritit vaskular, duke ndihmuar në migrimin e qelizave neoplazike në shtrojen indore.

Qelizat neoplazike të shkeputura, i ruajnë cilësitë morfologjike të neoplazisë paresore e kesisoj, vazhdojnë të rriten në trajektoren e depertimit e me pas hyjnë në brendësi të vazës, ku rrembehen e transportohen nga rryma e gjakut, si qeliza të vetme ose në agregate embolike. Në këtë fazë, qelizat neoplazike janë të brishta e tepër të lëndueshme nga reaksionet imunitare të indit bujtes, ashtu si dhe nga reaksionet jo imunologjike, si aktiviteti i makrofageve dhe i qelizave Natural Killer. Disa nga qelizat neoplazike qarkullojnë me gjakun, mbulohen nga polimere të fibrinës ose me agregate trombocitare dhe kesisoj i shpëtojnë rrezikut e mbijetojnë në brendësi të vazës, ku vazhdojnë të udhetojnë me rrymen e gjakut, deri sa arrijnë të ndalojnë në rrjetin kapilar të organeve të tjera.

Krahas permasave të aglomeratit qelizor, ndalesa e qelizave neoplazike favorizohet edhe nga proçesi i adezionit me qelizen endoteliale, nga një here dhe me membranën bazale të kapilarit të zbuluar nga qelizat endoteliale të shqitura. Kjo ndalesë bën, që qelizat neoplazike të braktisin vazën e gjakut ose vazën limfatike dhe të invadojnë indet perivaskulare, ku depozitohen e shprehin të njëjtin agresivitet morfologjik të trashëguara nga origjina. Qelizat neoplazike, sapo depozitohen si mikrometastazë extravaskulare, nisin të penetrojnë brenda shtrojes nderqelizore, ku fillojnë një jetë të re të pavarur, duke shmangur, ose duke reaguar me indet e organit bujtes.

Migrimi i qelizave neoplazike ndihmohet dhe nga enzima plazmina, e cila ka aftësi të degradoj disa molekula të shtrojes si kolagenin, lamininen dhe proteinat e prokolagenit, ndërsa enzimat si glikozidaza e proteazat jo specifike (elastaza e katepsina) i degradojnë perberësit e membranës bazale. Degradimi i kolagenit intersticial (tipi I, II) ndodh nën veprimin e kolagenazës intersticiale dhe sa më i lartë përqendrimi i saj, aq më intensiv invadimi i qelizave neoplazike dhe infiltrimi indor. Këto enzima proteolitike, nxisin proliferimin e qelizave endoteliale, duke kontribuar në formimin e vazave të reja të gjakut.

Në seksionet histologjike të indeve neoplazike malinje, shpesh janë verifikuar grupe të vogla qelizash të ndara nga masa kryesore. Ky vërtetim sugjeron se hum-



bja e kohezionit, i bene qelizat neoplazike me te levizeshme. Levizja e tyre mund te nxitet nga fragmentet kemiotaktike te shtrojes nderqelizore dhe nga sekretimi i faktoreve te rritjes nga qelizat neoplazike, qe nxisin migrimin e tyre me nje mekanizmi autokrin. Shkaterrimi i shtrojes nderqelizore, ben te hapet nje shteg per migrimin e qelizave neoplazike, por dhe derivatet e shperberjes te strukturave stromale, nxisin rritjen qelizore, prodhimin e faktoreve kemiotakti, zhvillojne angiogenezen dhe grumbullin e qelizave neoplazike. Degradimi i kolagenit IV ne membranen bazale, prodhon stimuj angiogenik, ndersa fragmentet e shperberjes (endostatina dhe tumstatina), ushtrojne veprim antiangiogenik. Metalproteazat (MMP9 dhe me pak MMP2), qe prodhohen nga qelizat e shtrojes, e degradojne kolagenin IV dhe mobilizojne VEGF, qe eshte i sekuestruar ne membranen bazale dhe pikerisht ky faktor nxit proliferimin e qelizave endoteliale dhe formimin e vazave te reja per masen e neoplazise. Metalproteazat, bllokojne lendet frenuese te angiogenezes dhe ndikojne ne rritjen e levizjes te qelizave neoplazike.

Shtroja nderqelizore, permban dhe faktore te rritjes, qe jane ne forma te pa aktivizuara, por leshohen ne kete terren nga proteazat e shtrojes. Faktor te tille jane PDGF, TGF $\beta$  dhe b-FGF, te cilet influencojne ne rritjen e qelizave neoplazike me rruge parakrine. Eshte vertetuar se qelizat e shtrojes, kane aftesi te transmetojne sinjale onkogene qelizave. Ne neoplazite e prostates, qelizat e muskulatures se lemuar, qe ne norme jane fqinje e epitelit prostatik beninj, nen influencen e qelizave neoplazike, transformohen ne "fibroblaste karcinoma-shoqeruese" dhe ne se keto qeliza vendosen ne kultura me qeliza prostatike normale, zhvillojne karcinoma te keq diferencuara ne minjt, qe i u eshte hequr timusi.

#### 8. 6. 2. Shpërndarja intravaskulare dhe mbjellja e qelizave neoplazike.

Kur hyjne ne gjak dhe udhetojne bashke me rrymen, qelizat neoplazike jane shume te lendushme dhe demtohen, ne veçanti nga nderhyrja e mekanizmave te mbrojtjes te imunitetit natyral e te imunitetit te fituar. Kesisoj, limfocitet Natural Killer, zhvillojne rol te posaçem ne kontrollin e shperndarjes hematogene te qelizave neoplazike. Kur ndodhen ne rrjedhen e gjakut, qelizat neoplazike agregohen, te favorizuara si nga adezioni homotipik mes tyre, dhe nga adezioni heterotipik i qelizave neoplazike me qelizat e gjakut, sidomos me trombocitet.

Agregatet qelizore (me qeliza e me trombocyte), jane me te qendrueshem dhe rrisin mbijetesen e impianteve qelizore, madje trombocitet i mbrojne qelizat neoplazike nga agresioni i limfocyteve. Ndalesa (embola neoplazike), dalja nga vazat e qelizave neoplazike (migrimi) dhe mbjellja e tyre ne territoret perivaskulare, lidhen me procesin e ngjitjes te kolonive qelizore neoplazike me qelizen endoteliale dhe arratisjen nepermjet membranesh bazale.

Ne keto procese ne dukje enigmatike, implikohen dhe molekulat e ngjitjes si integrinat, receptoret per lamininen dhe enzimat proteolitike, te cilat veprojne me te njejtat mekanizma, si ato qe pershkruam me lart. Me interes te veçante eshte pjesmarrja ne keto procese e molekulave te adezionit CD44, te shprehura ne limfocitet T normale, te cilat perdoren nga keto qeliza, per te migruar drejt vendeve specifike te indit limfatik. Ky migrim realizohet nepermjet lidhjes te CD44, me acidin hialuronik te endotelit te venulave dhe te shtrojes nderqelizore. Mbishprehja e molekulave CD44 favorizon perhapjen metastatike.

Vendi ku qelizat neoplazike dalin nga kapilaret, per t'u mbjellur ne inde e per te formuar "depot" dytesore metastatike, varet pjeserisht nga lokalizimi anatomik i neoplazise paresore dhe nga raportet e saj me sistemet e furnizimit me gjak e te drenimit limfatik. Studimet provojne, se rruget natyrale te daljes nuk jane te mjaftueshme per te spieguar shperndarjen e metastazave. Keshtu p.sh. karcinoma



e prostatës jep metastaza në kocka, karcinomat bronkogene preferojnë gjendërrat suprarenale dhe trurin, ndërsa neuroblastomat melçinë etj. Shkaqet e kësaj shpërndarjeje të preferuar, që është emërtuar dhe *organotropizmi* i neoplazive malinje, lidhet me pranimin e receptoreve specifike në sipërfaqen e qelizës neoplazike, që ndërveprojnë lehtësisht me receptoret e qelizave të indeve dhe organeve ku depozitohen. Hapi i parë i daljes nga vazat e qelizës neoplazike, është ngjiturja me endotelin, çka orienton se qelizat neoplazike mund të përmbajnë molekula adezioni, ligandi i të cilave është i shprehur në mënyrë të preferuar në organin ku mbillet metastaza. Në mbështetje të këtij argumenti është modeli eksperimental i krijuar me qelizat nga melanoma e lekures, nga rezultoi se metastazat e kësaj neoplazie gjenden vetëm në pulmone, në rajonet prekapilare. Një argument tjetër është roli i kemiokinave, që ndikojnë në përcaktimin e indit, që do të pesojë metastazën, si është konstatuar në disa neoplazi të gjirit, të cilat shprehin receptore për kemokinat CXCR4 e CCR7. Bllokimi i bashkëveprimit midis CXCR4 dhe receptorit të tij, pakëson metastazat e karcinomave të gjirit në limfonodujt e në mushkëri. Gjithashtu, është verifikuar se disa organe të pelqyeshëm nga metastazat, çlirojnë substanca kimike, me veprim kemiotaktik specifik, pra që thërresin qelizat neoplazike, si p.sh IGF - faktorët e rritjes – insulin të ngjashëm I e II.

### 8. 6. 3. Genetika molekulare e zhvillimit të metastazave.

Nga kjo panoramë e gjërë mbi metastazat, lind natyrshëm pyetja: a ekzistojnë onkogene ose gene onkosupresore, që të drejtojnë zhvillimin e metastazave, apo që të kontribuojnë në genezën e neoplazisë? Natyrisht ky problem është me shumë interes, pasi forma të ndryshuara të disa geneve, mund të nxisin ose të ndalojnë metastazën. Individualizimi i këtyre geneve, do të ishte një ndihmë e madhe për përproje të prognozës dhe mjekimit të neoplazive. Janë bërë disa kontrolle për të identifikuar gene të veçantë, në rastet me metastaza dhe pa metastaza, por nuk ka rezultuar asnjë lloj “gjeni metastatik”. Përjashtim bëjnë vetëm rastet e *eczina*, një përberës kompleks membranoskeletik i qelizës, e cila mbishtohet dhe me sa duket, ndikon për zhvillimin e metastazave vetëm në rastet e rabdomiosarkomës dhe të osteosarkomës.

### 8. 7. MODIFIKIMET KROMOZOMIKE NË NEOPLAZITË.

Qelizat neoplazike në shumë kancere, përmbajnë anomali kromozomike, që nuk janë të rastit dhe që përfaqësojnë një bashkëngjarje paresore në zhvillimin e gjendjes malinje. Me tekniken e bandave janë identifikuar ndryshime të karyotipit në shumicën e qelizave të transformuara, madje ekziston një probabilitet i lartë, që të gjithë elementet qelizore neoplazike, kanë të pranishëm modifikime genike. Këto mendime janë në themel të hipotezës, që e shpreh origjinën e neoplazive, si shprehje e geneve “onkogene”. Anomalitë citogenike në qelizat neoplazike janë shoqëruese vetëm në pikat e brishta të tërësive të kromozomeve, që janë me të zbuluara ndaj thyerjeve të rirregullimeve, si ndodh me qelizat në replikim të shpejtë. Kur manifestohet një ndryshim specifik potencialisht “paresor”, zakonisht shoqërohet me shmangie të karyotipit, që vlerësohet në kontekstin e proceseve të progresimit të neoplazisë. Dhe pse variacionet në numër (aneuploidia) dhe në strukturën e kromozomit, janë konsideruar përgjithësisht të vonshëm në progresionin e neoplazisë, mendohet se aneuploidia dhe paqendrueshmëria kromozomike, janë ngjarje të hershme të rritjes neoplazike. Studimi i modifikimit të kromozomeve në qelizat neoplazike është me rëndësi për dy arsye:

a. studimi molekular i geneve në afersi të pikave të keputjes, ose të delecione-



ve te kromosomeve, ndihmon per identifikimin e onkogeneve, p.sh BCL-2 dhe ABL, si dhe te geneve onkosupresore p.sh APC dhe RB.

**b.** disa anomali te kariotipit jane specifike dhe me vlera diagnostike, madje ne disa raste kane dhe vlera prognostike.

Kariotipi i çdo kloni qelizor, qe perben neoplazine ne kulmin e zhvillimit te saj, mund te ndryshoje dhe te shprehet me spekter te gjere. Tipat me te shpeshte te anomalive strukturale, qe ndeshen ne qelizat neoplazike jane a. translokimi i bilancuar; b. delecioni kromozomal; c. manifestimet citogenike te amplifikimit genik. Mund te ndodhi rritje ose humbje teresore e nje kromozomi, ndersa variationet numerike te kromosomeve jane te rralle.

#### **Translokimi i bilancuar.**

Shprehja me tipike eshte kromozomi Filadelfia (Ph1) ne leucemine mielloide kronike, ku ndodh nje translokim reciprok i bilancuar ndermjet kromozomit 22 ne kromozomin 9, por ne nje numer te vogel rastesh ndodh dhe me kromosome te tjere. Nga keto ndryshime kromozomi 22 behet me i shkurter dhe kesoj identifikohet ne 90 % te rasteve me leucemi mielloide kronike, ndersa 10 % gjendet ne qelizat e gjakut dhe ne palcen e kockave. Mundesia e shpeshte e identifikimit, e ka bere kromozomin e Filadelfias nje marker te besuar per diagnozen e kesaj semundje, madje dhe per mjekimin. Rastet e rralla te leucemise mielloide me mungese te kromozomit Ph1, jane rezistente ndaj terapise dhe kane nje prognoze me te keqe. Si duket, agjenti onkogen eshte i pranishem ne piken e thyerjes te kromozomit 9 (ose afer ketij pozicioni), çka sugjeron se ndryshimi ne pozicionin e onkogenit, eshte thelbësor per zhvillimin e leucemise mielloide kronike. Ne keto raste translokimi reciprok ndermjet kromosomeve 9 (q34) dhe 22 (q11), ripozicionon nje pjese te keputur te protoonkogenit c-ABL (kromozomi 9), duke e vendosur prane genit BCR (Break point Cluster Region) te kromozomit 22. Ne te njeten kohe, nje fragment i kromozomit 22 qe permban onkogenin c-sis, kalon ne kromozomin 9. Nga ky transferim i dyfishte na rezultojne: nje kromozom 9 me i madh se norma dhe nje kromozom 22 me i vogel, qe eshte pikerisht kromozomi Philadelphia, i cili ka dhe c-abl te aktivizuar.

RNAm, qe kodifikohet nga rajoni ABL-BCR i kromozomit 22, eshte me i gjate, se ai qe kodifikohet vetem nga c-abl i kromozomit 9. Prodhimi i ketij transkriptimi, eshte nje proteine me aktivitet tirozinokinazik, i njejte si p145, e prodhuar nga c-abl normale. Geni hibrid i kesaj shkrirje BCR-ABL ne kromozomin 22, kodifikon nje proteine kimerike me aktivitet tirozinakinazaike, qe perdoret si tabele per mjekimin e leucemise.

Translokimet citogenike ne leucemine mielloide kronike dhe pse jane te njejta me leucemine limfoblastike akute, ato ndryshojne ne nivelin molekular. Ne leucemine mielloide kronike, proteina kimerike ka peshe molekulare 210 kD, ndersa ne leucemine limfoblastike akute (eshte teper agresive), proteina e shkrirjes BCR-ABL eshte me PM 190 kD dhe kryen disa aktivitete:

- frenon apoptozen, redukton nevojat per faktoret e rritjes, lidhet me strukura te citoskeletit, redukton adezionin qelizor,
- aktivizon rrugen RAS e nderhyne ne riparimin e DNA, duke shkaktuar paqendreshmeri genomike, me ndikim ne progresin e semundjes.

Translokimi kromozomal ndeshet dhe ne limfomen Burkitt, ku qelizat pesojne nje transferim ndermjet kromozomit 8q24 dhe kromozomit 14q32. Pra dhe ne limfomen e Burkitt, onkogeni i mundshem (virusi Epstein Barr) nderhyne ne piken e thyerjes te kromozomit 8. Ne keto limfoma, forma me komune e translokimit eshte spostimi i nje segmenti te kromozomit 8 qe permban MYC ne kromozomin 14q ne banden 32, ku geni MYC ndodhet prane genit te vargut te rende



te imunoglobulines (IgH). Ne shume raste, translokimi shkakton mutacion ose humbje te sekuencaes te rregullimit negativ te genit MYC.

### **Delecioni (humbja).**

Eshte zbuluara ne disa forma leucemie, por me shpesh ne neoplazite solide. Studimi i dy neoplazive infantile, retinoblastomes, qe peson delecion ne banden q14 te kromozomit 13, si dhe neoplazise te Wilms, me delecion ne banden p13 te kromozomit 11, ka ndriçuar shume aspekte mbi origjinen e kancerit. Ne disa subjekte, delecionet jane me origjine hereditare (preken te gjitha qelizat) dhe shprehen me rrezikshmeri te larte, per te zhvilluar keto dy neoplazi. Studimet molekulare te DNA ne qelizat neoplazike kane gjetur demtime te holla genike ne pikat e fractures te kromozomeve 13 dhe 11 ne te dy neoplazite respektive, nga rezulton se humbja e disa geneve normale supresore te neoplazise (geni p53), te lokalizuara ne keto kromozome, çon ne zhvillimin e neoplazive.

### **Amplifikimi genik.**

Aktivizimi i protoonkogeneve te shoqeruara me prodhimet e tyre, mund te shkaktojne dyfishim dhe amplifikim te sekuencaes te DNA, duke prodhuar me qindra kopie protoonkogennesh ne qelizat neoplazike. Ne disa raste, genet e amplifikuar mund te identifikohen me teknikat e biologjise molekulare (PCR dhe hibridizim molekular), duke perdorur sonda te DNA, madje nuk mungojne dhe rastet, kur keto modifikime jane aq te trasha, sa shihen dhe ne mikroskop optik. Ekzistojne dy manifestime te kariotipit nga amplifikimi:

1. rajone te ngjyrosura ne menyre homogjene ne kromozome te veçante (HSRs);
2. pjeseza e dyfishuar "double minutes" (DMs), e shprehur ne formen e formacioneve te vogla te kromatines, qe vendosen jasht kromozomit. HSRs dhe DMs jane identifikuar si "ex novo" ne neoplazite spontane, por me tipike jane ne neuroblastomen humane, ku modifikimi genik shoqerohet me HSRs.

Modifikim te kromozomeve kane dhe disa neoplazi beninje si lipomat, meningeomat e adenomat e kolonit, çka ka krijuar dyshimin se keto anomali çojne ne transformimin malinj te qelizes, ndersa mendohet se jane anomali dytesore te qelizave genetikisht te paqendrueshme. Rastet me interesante i perkasin genit N-MYC, i cili gjendet ne forme te amplifikuar ne 20 – 30 % te neuroblastomave, ku shoqerohet me prognoze te keqe dhe te genit ERB B2, qe ndeshet ne 20 % te neoplazive te gjirit, ku perfageson nje fenotip neoplazik te veçante.

### **Modifikimet epigenike.**

Ne vitet e fundit, eshte verifikuar se disa gene enkosupresore mund te inaktivizohen, jo sepse pesojne modifikime strukturale, por nga venia ne qetesi e genit nepermjet hipermetilimit te sekuencaes promotore dhe pa ndryshime te sekuencaes te bazave te DNA. Ky lloj modifikimi, duket se ruhet gjate disa cikleve te ndarjes qelizore. Metilimi i genit ndodh ne nivelin e lidhjeve CpG te DNA dhe verifikohet rralle ne qelizat normale, ndersa ndeshet shpesh ne gene te ndryshme onkosupresore te neoplazive humane, si p.sh p14ARF eshte i pranishem ne neoplazite e stomakut, p16INK4a ne disa neoplazi solide, geni BRCA1 ne kancerin e gjirit, geni VHL ne karcinomen me qeliza renale, apo MLH1 i njohur si geni i riparimit te mismatch ne neoplazite kolonorektale.

Metilimi nderhyne dhe ne fenomenin e quajtur imprinting (ngjyerje) genomike, ku alleli i nje geni te nenes ose i babait, pas metilimit behet inaktiv. Ne qelizat neoplazike verifikohet dhe fenomeni i kundert, demetilimi i nje geni imprinting, qe çon ne shprehjen e tij me allele te dyfishte. Kjo rrethane ka orientuar, qe ne mjekimin e neoplazive te perdoren medikamente qe te shkaktojne demitelimin e sekuencaes te DNA te geneve onkosupresore dhe ne kete menyre, te nderpritet proliferimi i qelizes neoplazike.



## 8.8. AGJENTËT KANCEROGENË DHE DËMTIMET QELIZORE.

Shkencat mjekesore ne pergjithesi dhe anatomia patologjike ne veçanti, ne dekadat e fundit kane nje progres monumental kerkimoro – shkencor, megjithate ende nuk kane arrijtur te deshifrojne perfundimisht misteret e kancerit, nuk eshte bere e mundur te identifikohet shkaku paresor i ketyre patologjive, ende nuk eshte zbuluar cila eshte struktura qelizore, e cila thyhet e para e qe i hap rrugen lindjes e zhvillimit te neoplazise. Pavaresisht nga kufizimet aktuale ne mundesite per te zbuluar agresorin pergjegjes te neoplazive, deri tani jane njohur nje numer i madh agjentesh e faktoresh te afte te transformojne qelizat in vitro e te prodhojne neoplazi ne kafshe eksperimentale, madje eshte vertetuar se shume lende zoterojne fuqi kancerogene te njeriu, nder te cilet mund te rendisim stimujt kimike, nje grup virusesh, rrezatimi jonizues e ndonje parazit.

Pavresisht nga sekretet qe fshehin neoplazite, sot njihet mire kompleksi i modifikimeve te pakthyeshme intraqelizore, qe qendrojne ne thelb te proliferimit rebel e progresiv te qelizave te transformuara; jane evidencuar karakteristikat morfologjike te demtimeve elementare te neoplazise, te cilat ne teresine e tyre perkufizojne dhe ndihmojne per t'u identifikuar dhe diagnostikuar histologjikisht tipin e neoplazise.

Studimet epidemiologjike sistematike kane provuar pa medyshje se 80 – 90 % e neoplazive humane lidhen me grupe faktoresh rrezikues, qe jane shprehje e menyres se jeteses, e stilit te jetes dhe i ndikimit te kushteve te mjedisit, ne te cilin jetojne e punojne individet e kolektivat. Po behet gjithnje me e besueshme dhe me e konfirmuar idea se, pavaresisht cili ose cilet jane shkaktaret e neoplazive, ato se fundi e lendojne dhe e transformojne qelizen me dy grupe genesh:

1. Onkogenet, qe mendohet se jane prekursorët e geneve te kancerit;
2. Genet supresore te kancerit ose antionkogenet, qe perfaqesojne dy grupe genesh normale te genomes humane dhe qe ato vete, si dhe nenprodhimet e tyre, jane te impenjuar ne fiziologjine e ritjes qelizore.

Grupi i agjenteve rrezikues, qe nderhyjne ne zhvillimin e neoplazive, ne baze te natyres se tyre jane ndare ne 4 kategori: a. agjente kimike, b. agjente fizike-radiacioni, c. viruset onkogene, d. agjente te tjere kancerogene.

### 8.8.1. Kancerogeneza me natyrë kimike.

Eshte i njohur fakti, se nje numer i madh lendesh kimike gjeresisht te perhapura ne gjendje natyrale, si dhe shume prodhime, apo nenprodhime industriale dhe ne gjendje sintetike, jane te afta te nxisin e te zhvillojne neoplazi.

Sipas regjistrat te CAS (Chemical Abstract Service - 2000), deri tani jane njohur mbi 880 lende, te klasifikuara te rrezikeshme, ose me veprim te mundshem kancerogen te njeriu dhe njekohesisht eshte vertetuar se keto substanca i transformojne qelizat in vitro dhe jane kancerogen ne kafshet eksperimentale.

Nder lendet kimike me efekt kancerogen renditen hidrokarburet policiklik aromatike; prodhimet industriale sintetike (lendet aditive); ngjyruessit, pesticidet, insekticidet, qe jane kancerogene te fuqishem ne kafshe eksperimentale dhe qe mund te determinojne efekte te njejta te njeriu. Ne kete grup perfshihen dhe lende te pranishme ne prodhimet ushqimore, fakt qe eshte provuar ne disa zona gjeografike, ku verehet incidence e larte e kancerit te stomakut dhe te ezofagut ne popullata, qe konsumojne ushqime me permbajtje te larte nitrozaminash, nje perberes organik i pranishem ne ushqimet e konservuara dhe ne turshite e mykuna, te cilat pasi zberthehen nen veprimin e lengjeve kimike dhe te bakterieve te traktit gastrointestinal, ushtrojne aktivitet kancerogen. Nje numer kancerogenesh



kimike, por ende te pa identifikuara plotesisht, janë të shpërndara në pluhurin atmosferik, në ajrin e ndotur urban e rural, ku qëndrojnë pezull mbi njërezimin si shpata e Damokleut. Burimi kryesor i ndotjes së mjedisit, janë lëndet kimike të hedhura në atmosfere nga impiantet industriale (sidomos të industrisë kimike) të mrrat nga ngrohja e shtëpive, gazrat e shkarkimit nga automobilat dhe të mrrat e hedhura në atmosfere nga termocentralet etj. Nuk duhet të nënvlefësojmë dhe natyrën jatrogjene të disa neoplazive, pasi është provuar se rrjedhin nga efekti kancerogjen i disa medikamenteve si i torotrasti, i përdorur si kontrast radiologjik në mjekësi, i akuzuar si përgjegjës i angiosarkomes së melçisë, ose disa agjentë alkilantë, të përdorura në mjekimin antiblastik dhe që shkaktojnë leucemi.

Në paragrafet e mëparshëm kemi theksuar se kancerogeneza është proces progresiv, që kalon në shumë faza. Kjo karakteristike e neoplazive vërtetohet në modelet eksperimentale në kafshë, ku pasi janë përdorur kancerogjenë kimikë është vërtetuar nisja fillestare e neoplazisë, transformimi malinj, nxitja dhe procesi i gjatë dhe i ndërlikuar i zhvillimit të neoplazisë.

*Nisja fillestare.* Përfaqëson transformimin e qelizës në gjendje potenciale kancerogjene, kur ekspozohet ndaj një doze të mjaftueshme agjenti kancerogjen, por vetëm ky ndryshim nisëtar nuk mjafton për të formuar neoplazinë. Karcinogenet kimikë veprojnë në dy mënyra:

- a. veprim direkt (pavarësisht nga aktivizimi),
- b. veprim indirekt, si prokancerogjene, pasi janë substanca, që kërkojnë një aktivizim metabolik in vivo, ose enzimatik in vitro dhe më pas prodhojnë “kancerogenet terminale”, të cilët i transformojnë qelizat. Prodhimet ndërmjetëse të aktivizimit metabolik, emerojnë kancerogjene proksimale.

Të dy këto grupe, kanë të përbashkët përberjen elektrofile të për reaktive, që mund të veprojnë me sitet nukleofile të berthames qelizore. Keto reaksione jo enzimatisht, çojnë në formimin e lidhjeve kovalente midis kancerogjenit kimik dhe DNA (me nukleotidet). Në qelizën nisëtare, keto reaksione nuk shkaktojnë dëmtim vdekjeprurës. Prania e dëmtimeve të DNA nga lëndet kimike shoqërohet me mutacione të geneve p53 dhe RAS, që janë shumë të shpeshta në karcinomat me origjinë kimike të shkatëruara në minj, çka konfirmohet dhe eksperimentalisht.

Nisja fillestare krijon një dëmtim të qëndrueshëm në DNA (mutacion), i cili është i shpejt, i pakthyeshëm dhe ka “memorje”. Në modelet eksperimentale rezulton, se neoplazia zhvillohet dhe kur agjenti kancerogjen nxites u injektohet kafshëve disa muaj më vonë pas injektimit fillestar. Si kemi thënë, transformimi malinj i qelizës është rezultat i mutacioneve të onkogeneve, i geneve onkopsupresore, i geneve që rregullojnë apoptozën dhe i geneve riparues të DNA, pra kuptohet, se shumë nga lëndet kimike kancerogjene ushtrojnë efektin mutagen në fazën e nisjes fillestare. Ky potencial kancerogjen është verifikuar me ndihmën e testit Ames (aftësia e lëndës kimike për të krijuar mutacion), që rezulton pozitiv në 70 – 90 % të lëndëve kimike me veprim kancerogjen.

*Nxitja, ose veprimi i agjenteve nxites.* Injektimi i dozës së dytë të lëndës kancerogjene në kafshë eksperimentale, krijon neoplazi në qelizat që kanë pësuar modifikime në fazën e nisjes. Agjentët nxites janë substanca, që në vetvete nuk janë onkogene, pasi neoplazia nuk zhvillohet nëse ky agjent nxites injektohet para agjenteve të nisjes fillestare. Është verifikuar se agjentët nxites nuk e dëmtojnë direkt DNA dhe se, ndryshimet qelizore të shkaktuara prej tyre, janë të rikthyeshme.

#### **Agjentët kimikë me veprim direkt.**

Përfshinë grupin e *agjenteve alkilantë*, të njohura si lëndë kancerogjene të dobëta, të cilët nëse nuk aktivizohen në organizëm, atëherë inaktivizohen me



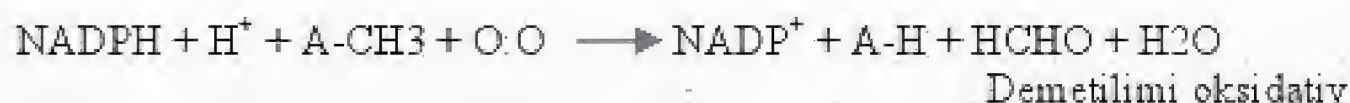
rruge kimike ose matabolike. Nder lendet qe zoterojne keto veti jane medikamentet me efekt jatrogen si klorambucili, busulfani, ciklofosfamid, metalfani etj, te cilet dhe pse perdoren si antineoplazik, krijojne nderlikime dytesore, qe çojne ne shfaqje te neoplazive limfoide si te leucemive, te semundjes Hodgkin dhe forma te tjera kanceri. Pasoja tragjike e ketyre medikamenteve eshte quajtur “fitoria e Pirros”, pasi duke u perdorur per kurimin e nje neoplazie (p.sh. te karcinomes se diseminuar te ovarit), nderlikohen me zhvillimin e leucemise. Pra, i semuri sherohet nga neoplazia kryesore, por nga mjekimi peson neoplazi te dyte jo me pak te rende. Mendohet se agjentet alkilante e ushtrojne efektin terapeutik me veprimin direkt mbi qelizën neoplazike, duke shkaterruar DNA, por ne kete menyre shkaktojne modifikime kancerogene te qelizave te shendosha.

#### **Agjentët kimikë me veprim të tërthortë.**

Ne kete grup rendisim disa nga lendet kancerogene me kryesore:

*Hidrokarburet policiklike aromatike*, sidomos nenprodhimet e djegies se tyre. Nder lendet e para kimike, e akuzuar me veprim kancerogen, eshte katrami, nje perzierje viskoze e pasur me hidrokarbure. Nga distilimi i vajit te katramit, jane nxjerre nje mori hidrokarburesh policiklike, te formuara nga unaza benzenike te kondensuara, nder te cilet me prototipet jane antraceni, benzopireni dhe fenantreni. Ndermjet tyre, benzopireni eshte me i rrezikeshmi, qe shpreh nje varesi ndermjet ndotjes te mjedisit e kancerit. Nder hidrokarburet e tjere policiklike, me efekt kancerogen te fuqishem jane dimetil-benzatraceni, metilkolantreni, 1,2-5,6-dibezoantraceni, 9,10-dimetil-1,2-benzoantraceni, qe shkaktojne neoplazi direkt ne piken e veprimit, pra kane “efekt topik”. Keto substanca krijojne neoplazi ne kafshet eksperimentale, si karcinoma epidermoide (ne lekure), ndersa kur injektohen direkt ne organe te brendeshme zhvillojne neoplazi malinje lokale, injektimi ne muskujt zhvillon miosarkoma, ne palcen e kockave shkakton leucemi etj.

#### **SISTEMI FARMAKO - METABOLIK**



Hidrokarburet, per te vepruar si kancerogene kerkojne aktivizimin metabolik. Dihet se lendet ekzogjene metabolizohen nga nje sistem qelizor ne retikulimin endoplazmatik te lemuar, i quajtur Drug Metabolizing System (Sistemi farmakometabolik), te cilin e permbajne pothuajse te gjitha qelizat, por me i zhvilluar dhe me i perfeksionuar eshte ne hepatocitet. Ky sistem perbehet nga nje varg enzimesh transportuese, nder te cilat me te njohurat jane ato mitokondriale. Vargu i transportit fillon me NADPH, e aktivizuar nga enzima flavinike NADPH-Citokrom C reduktaza. Kjo enzime, eshte e afte te lidhi nje pjese te oksigjenit molekular (njelloj si citokromoksidaza) dhe nga ana tjeter i a ngjit kete oksigjen nje substrati, qe metabolizohet nga ky sistem, duke e hidrolizuar ose duke shkaktuar demetilizim oksidativ te substratit te reduktuar (p.sh te hidrokarburit policiklik). Pra keto substanca nuk veprojne direkt, por pasi aktivizohen ne qelizat e organit ku ndodhen, madje disa nga metabolitet e tyre, ushtrojne efektin kancerogen. Kalimi i 1,2 benzoantracenit ne sistemin farmakometabolik, perfundon me formimin e metabolitit terminal, i emertuar k-epoksidi (k-mezofenantrenik), i cili eshte teper reaktiv. Ne vazhdim ky epoksid transformohet, duke u shnderruar ne diolepoksid, nje molekule multipolare, apo me sakte nje kancerogen final, qe do



te reagoj me grupet neukleofile te metionines dhe te guanines, ku vargu i hidrokarbureve me sekuencat polinukleotidike i ngjitet DNA qelizore.

Aktiviteti shumeformesh i hidrokarbureve aromatike, lidhet me dizekuilibrin midis produkteve aktive me ato inaktive, qe rrjedhin nga metabolizimi i tyre dhe qe mbyllet me formimin e produkteve perfundimtare reaktive te quajtura "kancerogenet terminale", si epoksidi i hidrodiolit, qe lidhet me pozicionet nukleofile te DNA, te RNA e te proteinave te tjera te qelizes, te goditur nga keto lende. Hidrokarburet aromatike policiklike kontrollohen nga geni P-450, CYP1A1.

Eshte verifikuar se 10 % e popullates se pergjitheshme, permban nje forme teper induktive te kesaj enzime dhe jane pikerisht keta subjekte qe rrezikohen te zhvillojne karcinoma te mushkerive. Ne menyre te vecante subjektet me genotipin CYP1A1 qe pijn duhan, zhvillojne karcinoma te mushkerive me shpesh se sa subjektet, qe nuk pijn duhan. Dhe enzima glutathion-S-transferaza, qe vepron per dezintoksikimin e hidrokarbureve policiklike aromatike, eshte polimorfe ne rreth 50 % te popullates, ku ky lokus eshte i rrenuar e kesisoj, kur subjekti eshte duhanxhi, rrezikon me shume te zhvilloje kancer te mushkerive dhe te veshikes urinare. Roli kancerogen i hidrokarbureve policiklike aromatike te qliruara nga djegia e duhanit, eshte verifikuar ne karcinomat bronkopulmonare. Mendohet, se hidrokarburet policiklike kane rol ne zhvillimin e kancerit te lekures ne individat, qe jane ne kontakt te vazhdueshem e per shume kohe me nenprodhime te qliruara nga qymyri, bitumi, katrami, nafta, benzina, vajrat e parafines etj. Hidrokarburet policiklike aromatike qlirohen dhe nga dhjami i mishit te kafsheve te pjekur ne zjarr, madje jane te pranishme dhe ne mishin e peshkun e tymosur.

*Aminat aromatike.* Jane perberes azotike te perdorura ne industrine e ngjyrave me baze aniline. Pas aktivizimit metabolik, aminat aromatike qlirojne reaktivet elektrofile, qe kane efekte kancerogene. Keto lende, nuk shkaktojne kancer ne piken ku aplikohen, por ne organe te tjera, si ne melçi, ne veshiken urinare etj. Veprimi kancerogen i shume prej aminave aromatike dhe azoperberesve te tjere, kryhet nga "kancerogeni terminal", i formuar me nderhyrje te sistemit monoksigjenaze-citokromi P450-dipendente. Nje nder keta lende, me e njohura eshte  $\beta$ -naftilamina, e cila ne te kaluaren akuzohet pergjegjese e kancerit te veshikes urinare ne subjekte te ekspozuar ne vazhdimesi ndaj ngjyruesve me baze aniline dhe ne puntoret e industrise se gomave. Pasi perthithet, kjo substance hidroksilohet ne formen e produkteve hidroksiazotike dhe detoksifikohet nga acidi glukuronik, duke u bere e pademshme per organizmin, por gjate eliminimit me urine, nen veprimin e enzimes glukorindaza urinare, lidhja jotoksike shkeputet dhe vepron mbi mukozen e veshikes urinare, duke shkaktuar karcinoma uroteliale.

Gjithashtu, nje azongjyruer i vecante i emertuar e verdha e gjalpfit, qe perdoret ende ne industrine ushqimore per te ngjyrosur margarinen, eshte shkaktare e karcinomes se melçise. Eshte provuar se melçia me sistemin e saj enzimatik dhe ne prani te riboflavines (vitamines B2), qe vepron si koenzime, ka aftesi t'i shkaktojte keto substanca, por kur riboflavina mungon, atehere provokohet karcinoma hepatoqelizore.

*Nitrozaminat.* Eshte provuar se ndikojne ne lindjen dhe zhvillimin e disa formave te kancerit sidomos te karcinomes se stomakut dhe te ezofagut. Gjate nitrozimit te nitriteve ushqimore, ose nga veprimi i bakterieve gastrointestinale me nitratet ushqimore, qlirohen grupe aminash kancerogene. Keto lende, merren me ushqimet, ose jane prodhime endogene. Perberesit nitroze nga mbetjet ushqimore, per te hyre ne reaksion kimik me acidet e stomakut, ose me bakteriet e traktit gastrointestinal, kerkojne nje aktivizim te sistemit mikrozomal te citokromit P-450. Ne rastet me deficit te ketij faktori, nitrozaminat behen kancerogene.



*Agjentet kancerogene natyrale.* Nder 30 substancat kimike te njohura si kancerogene dhe ato te prodhuara nga disa bime e mikroorganizma, me e rendesishme eshte aflatoksina B1, nje alkaloid i perpunuar nga kerpurdha *Aspergillus Flavus*. Prej kohesh, eshte vertetuar lidhja midis permbajtjes te ketij kancerogeni ne djete dhe incidences te karcinomes hepatoqelizore dhe karcinomes spinoqelizore te ezofagut ne popullaten e disa rajoneve te Afrikes dhe Azise (Kina, Japonia, Taivani, Iran, Afganistan, Tajlanda etj). Aflatoksina, si lende prokancerogene, kerkon aktivizim metabolik nepermjet enzimes oksigenaza mikrosomale e hepatocitit, qe çon ne prodhimin e nje epoksid te dihidrodilit, qe eshte "kancerogen terminal". Edhe virusi i hepatitit B, implikohet ne karcinomen hepatoqelizore, madje mendohet se ka nje bashkeveprim te aflatoksines me virusin, qe perfundon me krijimin e karcinome hepatoqelizore.

*Agjente te tjere kimike.* Jane nje grup lendesh kimike me perdorim industrial, te cilat po nuk u eliminuan, ose kur nuk merren masa mbrojetse per izolimin e tyre, atehere e ndosin mjedisin duke ushtruar efekte kancerogene mbi popullaten e ekspozuar. Nder keto lende rendisimi:

**Azbesti.** Ekspozimi spontan dhe profesional me azbestin, qe eshte prodhim i familjes te silikateve fibroze, ka ndikuar ne rritjen e incidences te karcinomave bronkogene, te mezoteliomave, te kancerit gastrointestinal dhe te karcinomave te lekures. Individat duhanxhinj, qe jane ne kontakt me azbestin, rrezikohen dhjete here me shume te zhvillojne karcinoma bronkogene dhe mezotelioma, ne krahasim me pjesen tjeter te popullates.

**Kloruri i vinilit.** Eshte monomer i perdorur gjeresisht ne fabrikimin e polimeve te polivinilklorurit. Prodhimet plastike nga keto lende jane kancerogene, sidomos kur bien ne kontakt me yndyrna ushqimore, nga çlirohen grupet ftioike, te njohura si shkaktare te hemangiosarkomes.

**Metalet e renda,** gjate perpunimit dhe kur perdoren ne prodhimet industriale, krijojne ndotjeje te larte te mjedisit si p.sh kromi, nikeli, kadmiumi, te cilet zhvillojne kryesisht neoplazi bronkopulmonare.

**Insekticidet dhe fungicidet.** Eshte vertetuar se substanca si aldrina, dieldrina, klordano, difenil poliklorinati etj, kane efekt kancerogen ne kafshe, por nuk perjashtohet mundesia, qe permbajtja e larte e tyre ne prodhimet ushqimore dhe ne ndotjet e ujit me keto lende, te shkaktojne kancere dhe te njeriu.

#### **Substanca qe e favorizojne karcinogenezen kimike.**

Ne modelet eksperimentale ne kafshe rezulton se disa substanca ndermjete-sojne dhe ndikojne fuqishem ne shfaqien e neoplazive ne kafshe, per çka nuk perjashtohet mundesia, qe te luajne kete rol dhe te njeriu. Keshtu p.sh sakarina dhe çiklamatet, qe perdoren ne industrine e prodhimit te emeblsirave, shkaktojne neoplazi malinje ne minj, kur me pare atyre u injektohen substanca kimike me veprim kancerogen. Pas ketij konstatimi u kryen nje varg studimesh per te verifikuar ne se keto substanca te embela jane vetem ndermjetese, apo shkaktojne dhe neoplazi te njeriu, por ende nuk ka nje pergjigjie te plote.

Disa hormone si p.sh dietilsilbestroli, nderhyjne ne zhvillimin e karcinomes te endometrit ne periudhen pas menstruale dhe ne shkaktimin e disa neoplazive te vagines. Rastisja e ketyre neoplazive, ka bere te hypotizohet ekzistenca ne qeliza te receptoreve speciale per keto hormone. Po keshtu dhe TPA, nje ester i forbolit dhe nje nder substancat me te studiuara si promotore te kancerit, vepron si aktivizues i proteinkinazes C, qe merr pjese ne tejçimin e sinjaleve, perfshi dhe ato te aktivizuara nga faktoret e rritjes. Si duket, veprimi i nismetarit shkakton aktivizimin mutagen te onkogenit RAS, qe ne vazhdim provokon ekspansionin klonal te qelizave te ndryshuara. Qelizat, pas aktivizimit te RAS, kane me pak nevoje per



faktoret e rritjes, janë me pak të ndjeshme ndaj sinjaleve frenues të rritjes që vijnë nga mjedisi ekstraselular. Nxitja e proliferimit të klonit qelizor të aktivizuar, krijon mutacione të tjera, që çojnë në zhvillimin e neoplazisë malinje.

Koncepti se proliferimi i pershpejtuar qelizor rrit rrezikun e mutacioneve, është i zbatueshëm në karcinogenezën humane. Hiperplazia patologjike e endometrit, ose rritja e aktivitetit regjenerues në një dëmtim hepatic kronik, janë të shoqëruara shpesh me zhvillimin e neoplazisë malinje në këto organe.

### 8.8.2. Karcinogjeneza nga rrezatimi.

Energjia rrezatuese në formën e rrezeve ultraviolette, radiacioni jonizues i përdorur në mjekësi dhe në disa lloje industrie (termocentralet nukleare, fabrikimi i bombës atomike), rrezatimi i prodhuar nga shpërthimi i bombës atomike dhe i bombës me hidrogjen dhe rrezatimi nga grimcat radioaktive, kanë aftësi të transformojnë qelizat *in vitro* e të krijojnë neoplazi *in vivo*, si të njeriu dhe në kafshë eksperimentale. Efektet e rrezeve ultraviolette mbi DNA janë të ndryshme, nga ato të rrezatimit jonizues.

#### Radiacioni ultraviolet.

Studimet epidemiologjike kanë ofruar prova, se rrezet ultraviolette (UV) me origjinë nga dielli, janë në gjendje të shkaktojnë karcinoma me qeliza skuamoze, karcinoma bazoqelizore e melanoma në lëkurë. Individet me të rrezikuar janë ata që kanë pak melaninë në lëkurë (bjondet) e sidomos ata me mungesë melaninë si albinët; subjektet që vuajnë nga xeroderma pigmentoza dhe që ekspozohen për kohë të gjatë ndaj rrezatimit ultraviolet. Rreziku të zhvillohet neoplazia nga rrezet ultraviolette, varet nga intensiteti i ekspozimit në diell dhe sasia e melaninës në lëkurë, që është një shtresë mbrojtëse ndaj rrezeve UV.

Veprimi kancerogjen i rrezeve ultraviolette, konfirmohet nga shpërndarja gjeografike e neoplazive të lëkurës, që kanë frekuencë më të lartë në vendet ekuatoriale dhe pranë ekuatorit, në krahasim me vendet e tjera ku janë më të rralla. Rrezet ultraviolette të spektrit të diellit, në varesi të gjatësisë së valës, ndahen në tre grupe, që janë: rrezet UVA (320 – 400 nm); UVB (280 – 320 nm) dhe UVC (200 – 280 nm), ndër të cilat vetëm rrezet UVB (me intensitetin më të lartë nga ora 9°° deri 14°° të dites) implikohen në zhvillimin e kancerëve të lëkurës.

Rrezet UV veprojnë në qelizat e epidermes, duke frenuar ndarjen qelizore, inaktivizojnë disa enzima, ose krijojnë mutacione kromozomike, ndërsa rrezatimet intensive shkaktojnë vdekje të qelizave (djegiet nga dielli). Mendohet se efekti kancerogjen i rrezeve UV lidhet me aftësinë për të formuar dimeret e pirimidinës në DNA. Kur këto dimere nuk riparohen, provokojnë gabime në kopjimin e DNA, duke çuar në formimin e një kloni qelizor me defekte, që përfundon me shndërrimin neoplazik të qelizave të goditura.

Rrezet UV aktivizojnë dhe qelizat T supresore dhe frenojnë imunitetin qelizimeditar, çka favorizon shfaqjen e neoplazive të lëkurës me karakteristika antigenike të dukshme. Pra, mutacionet gjenike të krijuara nga rrezet UV, luajnë rolin e faktorit nisës, ndërsa mbivendosja në këtë terren të ndryshimeve të sistemit imunitar, mund të përbejë një dukuri nxitëse, që fuqizon dhe pershpejton zhvillimin e neoplazisë.

*Terapia rrezatuese.* Është përgjegjëse për incidencën e lartë të neoplazive në individë, që i nënshtrohen procedurave me rrezatim terapeutik të perseritura dhe për kohë të gjatë. Te sëmundjet e trajtuara me rrezatim për neoplazi ose për patologji joneoplazike (3 - 5 vjet pas trajtimit me rreze) dhe sidomos personeli mjekësor, që aplikojnë këto procedura pa masë mbrojtëse, kanë incidence të leucemisë 10 herë më të lartë, në krahasim me ata, që përdorin mjete mbrojtëse. Në këto të



semure jane verifikuar te gjitha tipat e leucemive, me perjashtim te asaj limfatike kronike.

*Radiacioni diagnostik.* Jane te njohura rastet e leucemise dhe te neoplazive solide te shfaqura ne mjeket radiologë dhe ne tekniket e radiologjise, pas ekspozimit per kohe te gjate e ne doza te larta me rreze X. Edhe ekzaminimi radiologjik, qe kryhet ne gra shtatzena, konsiderohet nje nder shkaqet e rritjes se incidences se leucemive ne femije.

*Radiacioni profesional.* Neoplazite malinje ndeshen shpesh ne rrethanat e ekspozimit profesional te individeve, qe punojne ne miniera per nxjerrjen e mineraleve radioaktive si te uranit. Keta subjekte pesojne 10 here me shume neoplazi te pulmoneve dhe te lekures, ne krahasim me popullaten e pergjitheshme, si rezulton nga studimet epidemiologjike te kryera ne minaret e minerave te nxjerrjes te uranit ne Schneeberg (Gjermani), Joachimstal (Çeki), Ural (Rusi), ne Afriken Jugut dhe ne USA.

*Rreziku Radon.* Lidhet me inspirimin e gazit Radon dhe te nenprodukteve te tij me jete te shkurter, qe ndodhen te pranishem ne atmosfere. Perqendrimi i Radonit ndryshon nga mjedisi i hapur ne mjedisin e brendshem te banesave. Radoni i leshuar nga trualli dhe nga materialet ndertimore, grumbullohet ne mjediset e brendeshme te banesave, ku arrihet perqendrim me te larta ne krahasim me mjedisin e jashtem. Ne rastet e ekspozimit nga radoni ose nga nenprodhimet e shperberjes se tij, banoret qe jetojne ne keto banesa, pesojne shpesh karcinoma bronkopulmonare.

*Radiacioni atomik.* Prova e pakundershtueshme e efektit kancerogen te radiacionit atomik, eshte konfirmuar ne individet, qe mbijetuan pas shperthimeve te bombave atomike ne Hiroshima e Nagasaki ne Japoni, nga provat berthamore e te bombave me hidrogjen, qe kryen sovjetiket ne Kazakistan dhe sidomos rasti i aksidentit te reaktorit berthamor ne Chernobyl (Ukraina), ku incidencia e neoplazive ne popullaten e ketyre zonave, rezulton ne menyre te dukeshme me e larte, ne krahasim me popullaten e rajoneve te tjera perqark.

Nje histori e trishtueshme e efektit kancerogen te rrezatimit jonizues, eshte rasti i banoreve te ishujve Marshall (ne Oqeani), qe u ekspozuan ndaj rrezatimit, te çliruar nga shperthimi i bombes me hidrogjen nga USA, e cila permbante jod radioaktiv, me aftesi te larte per t'u fiksuar ne gjenderren tiroide. Rreth 90 % e femijeve te ketyre ishujve, zhvilluan noduj ne tiroide, nga te cilet 5 % perfunduan me karcinoma te tiroides.

Energjia rrezatuese, e perthithur ne trajten e drites diellore, ose e perdorur per qellime diagnostike e terapeutike, si dhe ne rastet tragjike te ekspozimit aksidental e per qellime militare, si ka ndodhur me shperthimet e bombave atomike e me hidrogjen, ushtrojne nje efekt te tmerrshem e te pa korigjueshem kancerogen dhe pse nuk eshte qartësuar perfundimisht mekanizmi, me ç'menyre ky rrezatim e shkakton transformimin neoplazik. Eshte verifikuar se energjia rrezatuese provokon thyerje te kromozomit, translokime, mutacione punktiforme, ndryshon proteinat dhe inaktivizon enzimat.

Aktualisht qarkullojne dy teori kryesore, qe tentojne te spiegojne keto komplekse demtimesh: a. rrezatimi vepron direkt, duke jonizuar makromolekulat e rendesishme te jetes qelizore; b. veprimi "indirekt", ku rrezatimi reagon fillimisht me ujin dhe oksigjenin qelizor, qe perfundojne me prodhimin e radikaleve te lira. Te dy mekanizmat demtojne molekulat e DNA, qe pesojne mutacione somatike. Efekti kancerogen i rrezatimit jonizues, duket se ka te beje me potencialin e tyre mutagen, çka lidhet me nje numer faktoresh te tjere nder te cilet perfshihen: sasia e rrezatimit, entiteti i tyre, ritmet e ekspozimit ndaj rrezatimit, lendimi i



mekanizmave të riparimit të DNA, faktorët e bujtesit, ndër të cilët rikujtojmë moshën e subjekteve nën efektin e rrezatimit (fëmija është më i ndjeshëm se i rrituri). Në varesi të vlerave të transferimit linear të energjisë (TLE), rezultojnë se neutronet dhe grimcat  $\alpha$ , janë më të rrezikshme se sa rrezet X, ndërsa grimcat  $\gamma$  kanë vlera të ulta transformimi linear të energjisë.

### 8.8.3. Viruset onkogene.

Provat, për implikimin e viruseve në patogenezën e neoplazive, janë marrë në modele eksperimentale në specie të ndryshme vertebratesh, ndërsa roli i viruseve në karcinogenezën humane është kontradiktor e ka nevojë ende të verifikohet, madje po behen gjithnjë e më shumë bindese të dhënat, se disa forma neoplazie humane janë me origjinë virale.

Grupi i geneve virale, të afte të krijojnë fenotipin neoplazik malinj, është identifikuar në genomën e *retroviruseve*, të quajtur viruse *onkogene*. Më pas, në genomat e tipave të ndryshëm të organizmave pluriqelizor, u identifikuan gene normale, të njëjta, ose teper të ngjashëm me onkogenet virale, që u emertuan *protoonkogene*. Viruset onkogene ndahen në dy grupe:

#### Viruset onkogene me RNA.

Studimi i retroviruseve onkogene në kafshë, ka dhënë një informacion të gjere për bazën gjenike të neoplazive. Njihet një grup virusesh onkogene me RNA, që e transformojnë qelizën dhe shkaktojnë limfomë, leuçemi, sarkomë dhe karcinomë të gjirit në disa kafshë (pulat, brejtësit, macet, gjedhet, majmunet), ndërsa të njeriu njihet vetëm një tip retrovirusi, i cili shkakton leuçemine me qeliza T të tipit 1 - HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus typ - 1).

Grupi retroviruseve zoteron disa tipare të veçanta: kanë genome me filament të vetëm RNA, që mbyllet nga kapsida dhe kanë mbështjellëse glikoproteinike të prodhuar nga vetë virusi. Ekzistenca e receptoreve specifike në sipërfaqen e qelizave për glikoproteinat virale, shpjegon citotropizmin e retrovirusit për inde të veçanta. Disa janë viruse kompetente (kanë genin e replikimit) dhe janë të afte të replikohen në brendësi të qelizave, duke shkaktuar njëkohësisht dhe transformimin malinj të saj. Nukleoidet e onkovirusit janë të vendosur në pozicion qendror në shumicën më të madhe të retroviruseve (virusi i tipit C), ndërsa virusi i neoplazisë mamare të miut (MMTV) i ka nukleotidet në pozicion ekscentrik, për çka ky grup virusesh është klasifikuar i "tipit B".

Retroviruset kanë një transkriptazë inverse të kodifikuar nga genoma virale, e cila ndërmjetëson sintezën e një kopie plotesuese DNA, duke përdorur RNA virale si stampë dhe në këtë mënyrë e integron DNA në genomën e qelizës bujtëse si provirus. Retroviruset përmbajane në genomë një gen specifik transformues (onkogen), ose mund të bashkeshoqerohen me një "protoonkogen" me origjinë qelizore, që rezultojnë kritik për kapacitetin transformues të qelizës bujtëse.

Megjithatë, ende nuk janë njohur mirë mekanizmat, përse këto viruse mbeten latente për kohë të gjatë në brendësi të qelizave normale të kafshëve. Një ndër hipotezat, që provon të shpjegojë këtë rrethë, mbështetet në idenë se, ndofta në qelizat e vertebrateve është i pranishëm një informacion gjenik i tipit virogen, i transmetueshëm, por që zakonisht është i shtypur. Mjafton ndërhyrja e një rrethë të posaçme për ta zgjuar këtë informacion dhe virusi të fitojë aftësi transformuese. Në këtë kompleks paqartësisht, është më me interes të trajtojmë se çfarë ndodh me disa retroviruse, që të zhvillojnë neoplazi humane.

*Virusi i leuçemisë humane me qelizë T, tipi 1.* Ky retrovirus (HTLV-1) shoqërohet me shfaqjen e një leuçemie e quajtur limfomë e qelizave T, e cila ndeshet në forme endemike në Japoni, Indi e në pellgun e Karaibeve, por rastiset dhe në



forma sporadike ne shume zona te tjera. Ashtu si virusi i AIDS dhe HTLV-1, kane tropizem te vecante per limfocitet TCD4<sup>+</sup> e per rrjedhoje qelizat T jane ne shinjester te transformimit neoplazik. Infektimi me HTLV-1 ndodh nga transmetimi i qelizave T te infektuara nepermjet aktit seksual, me transfuzione gjaku, si dhe me qumeshtin e nenes. Vetem 1 % e individeve, qe infektohen me HTLV-1 zhvillojne neoplazi, pas nje latence qe zgjat 40-50 vjet. Pervec leucemise, virusi HTLV-1 shkakton dhe nje semundje neurologjike demielinizuese, e quajtur parapareza spastike tropikale dhe disa forma uveiti dhe artrite, qe takohen ne zonat endemike me infeksione nga ky virus.

Ne ndryshim me retroviruset e tjere transformues akut, HTLV-1 nuk permban v-onc dhe nuk eshte individualizuar ende nje integrim viral, prane nje proto-onkogeni. Genoma e HTLV-1 permban genet *gag*, *pol*, *env* e *LTR* (long terminal repeat), qe jane tipike per retroviruset e tjere, por ndryshe nga viruset e tjere leucemike, ka nje rajon te quajtur TAX, qe mendohet se eshte sekreti, qe nderhyne per transformimin e qelizes. Studimet e fundit kane vertetuar se proteina TAX eshte ne gjendje te aktivizoj kopjimin dhe te geneve te tjere si *c-fos* e *c-sis*, ne qelizat bujtese, te cilet jane gene qe kodifikojne interleukinen 2 (IL-2), receptoret e saj dhe genin per faktorin e rritjes mielloide (GM-CSF). Nga ky aktivitet shihet qarte se HTLV-1, nepermjet genit *tax*, nxit e mban te ndezur proliferimin e qelizave T. Fillimisht, proliferimi i limfociteve T eshte poliklonal jo malinj dhe zhvillohet nga efekti i TAX, qe nxit proliferimin qelizor, por ne vazhdim, keto qeliza jo malinje gjeresisht te perhapura, gjate riprodhimit, krijojne nje popullate neoplazike monoklonale, qe zhvillon leucemine humane me qeliza T te tipit 1. Qelizat malinje replikohen pavaresisht nga ndikimi i IL-2 dhe permbajne anomali molekulare dhe kromozomale.

#### **Viruset onkogene me DNA.**

Deri tani jane verifikuar disa viruse me DNA, qe jane te afte te provokojne zhvillimin e neoplazive si ne kafshe ashtu dhe te njeriu. Ne vecanti kane terhequr vemendjen adenoviruset, qe shkaktojne neoplazi vetem ne kafshet eksperimentale, ndersa virusi i papillomes humane, virusi i papillomes bovine, virusi i Epstein Barr, virusi i hepatit B, virusi i herpesit, virusi vakuolizues (SV-40) etj., akuzohen shkaktar per neoplazite humane.

Viruset me DNA, e mediatojne transformimin neoplazik te qelizave te infektuara nepermjet mekanizmave te meposhtem:

- a. Viruset transformues me DNA, formojne bashkesi te qendrueshme me genom-en e qelizes bujtese. Virusi nuk eshte ne gjendje te plotesoje ciklin e tij replikativ, sepse genet virale, qe i nevoiten per kete proces, jane te bllokuar nga integrimi i DNA virale;
- b. Genet virale te kopjuara parakohe ne ciklin jetesor te virusit, luajne rol me rendesi ne transformimin neoplazik te qelizes dhe jane te mbishprehur ne qelizen e transformuar.

**Virusi i papillomes humane (HPV).** Jane identifikuar rreth 100 tipa te ketij virusi, shume prej tyre implikohen ne proceset e kancerogenezes humane. Disa shkaktojne papilloma ne lepuj dhe ne vjcat (BPV-4), qe shpesh progresojne ne karcinoma, ndersa grupe te tjere HPV, provokojne te njeriu nje grup demtimesh beninje si verruke ne lekure, condiloma acuminata ne organet genitale dhe papilloma ne laring, te cilat shpesh perfundojne ne karcinoma. Te dhenat statistikore deshmojne se 500 000 - 700 000 te semure (meshkuj e femra), vdesin ne çdo vit, nga neoplazi malinje te shoqeruara me virusin e papillomes humane. HPV transmetohet ne menyre horizontale nepermjet personave te infektuar, ose merret nga mjedise te kontaminuara. Disa tipa HPV, shkaktojne lezione beninje ne njerez si



verruket, ndersa tipa te tjere te ketij virusi implikohen ne genezen e neoplazive malinje, ne veçanti te karcinomes me qeliza skuamoze te qafes se mitres, por dhe te karcinomave anogenitale, te ezofagut, te lekures etj.

Studimet epidemiologjike sugjerojne se karcinoma e qafes se mitres shkaktohet nga virusi HPV i transmetuar me rruge seksuale. Sekuencat e DNA te tipave 16 e 18 te HPV gjenden ne 80 % te karcinomave invazive te qafes se mitres dhe ne demtimet paraneoplazike (displazia, karcinoma in situ); ndersa tipat 16,18,31, 33,35 ndeshen ne rreth 88 – 90 % te karcinomave dhe te displazive te ezofagut, ndersa tipat 6, 11 shoqerojne verruket e organeve te jashteme genitale (kondiloma akuminata) dhe kane potencial te ulet malinjiteti.

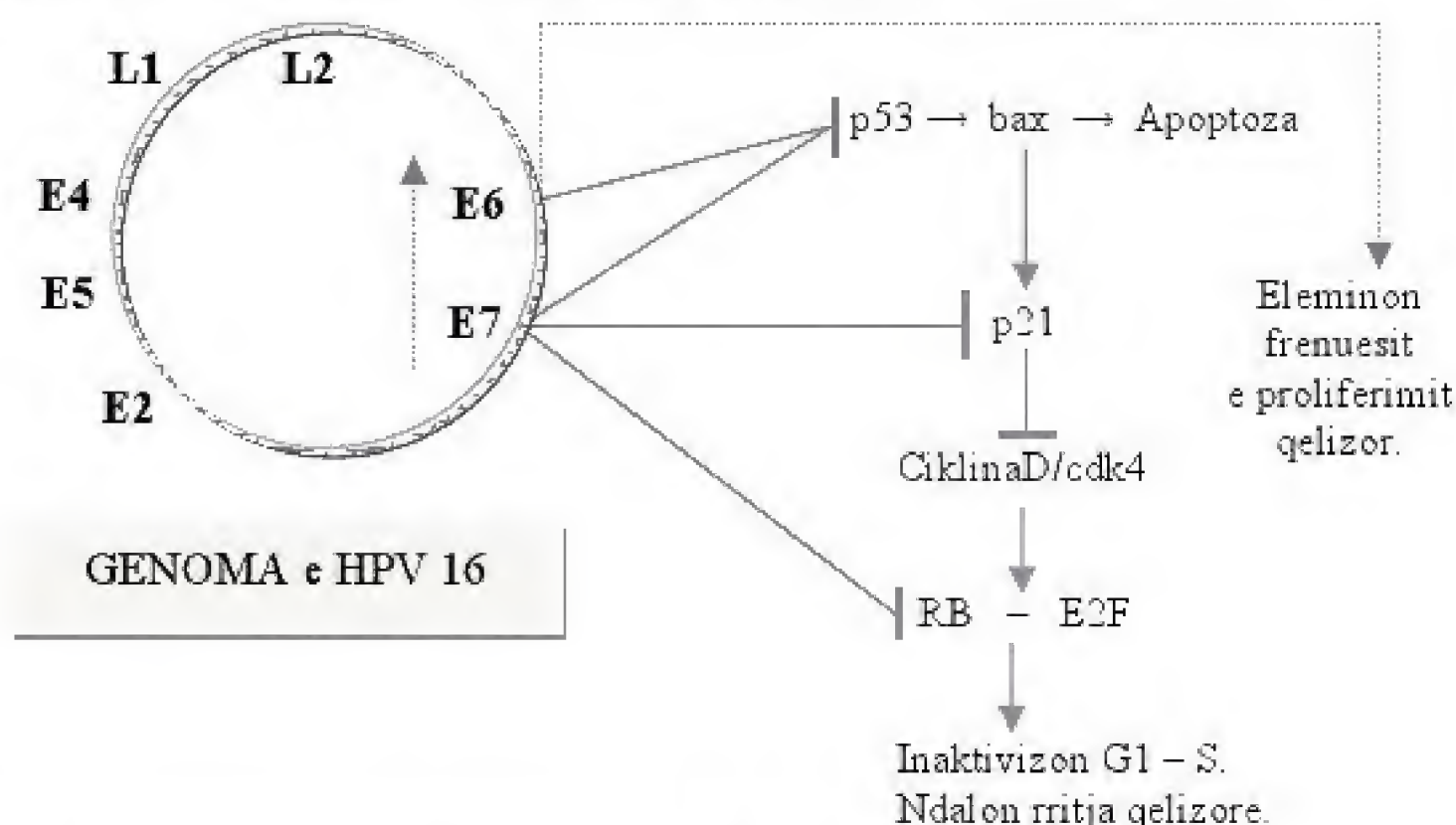


Fig. 8. 50. Efekti i proteinave HPV E6 dhe HPV E7 mbi ciklin qelizor.

Proteina E6 ushtron keto efekte:

- degradon p53, bllokton apoptozen, redukon aktivitetin e p21 si frenues i ciklit qelizor.
- bashkepunon me p21 per te bllokuar kompleksin ciklinaD/CDK4.
- pasi lidh kompleksin Rb – E2F, inaktivizon piken e kalimit G1-S te ciklit qelizor.

Proteinat E6 dhe E7 se bashku:

- bllokojne apoptozen, eliminojne frenuesit e proliferimit qelizor.

Proteina E2:

- rregullator i transkriptimit dhe replikimit te DNA; bllokton transkriptimin e geneve virale

Proteina E4 dhe proteina NS e voneshme, çrregullojne citoskeletonin;

Proteina E5 – proteina transformuese, integrohet ne receptoret e faktoreve te rritjes;

L1 – proteina e madhe e kapsides; L 2 – proteina e vogel e kapsides.

Potenciali kancerogen i HPV lidhet me prodhimet e dy geneve virale E6 e E7 (Fig. 8. 50). Rajoni E2 i genomes virale, normalisht frenon transkriptimin e geneve virale te hershem E6 dhe E7 dhe kjo nderprerje shkakton mbishprehje te proteinave E6 dhe E7 te HPV 16 e 18, te cilat e transformojne dhe e bejne te pavdekshme qelizen.

Replikimi i ketyre virusëve me DNA varet nga aktiviteti replikativ i qelizave bujtese, ku E6 dhe E7 kontribuojne ne bllokimin e faktoreve frenues te ciklit qelizor. E6 lidhet me p53, ndersa E7 lidh Rb, duke shkaktuar degradimin e te dy ketyre proteinave. Nga inaktivizimi i p53, qeliza humb kontrollin dhe aftesine te riparoje DNA, kurse E7 keput kompleksin E2F/Rb, duke çuar ne degradim te Rb dhe per rrjedhoje, qeliza peson apoptoze, ose transformim malinj. Proteinat E6 e E7 qe rrjedhin nga viruset me rrezikshmeri te larte lidhin Rb dhe p53, per çka shoqerohen me neoplazi malinje, ndersa prodhimet nga genet E6 e E7 te virusëve me potencial te ulet malinjiteti (HPV6, HPV11) kane afinitet te ulet per Rb e p53



dhe shoqerojnë neoplazi beminje. Vetëm infektimi me viruset HPV nuk mjafton për karcinogenezën. Kur qelizat skuamoze humane transferohen in vitro në prani të HPV 16, 18, 31 dhe shoqërohen me një gen *ras* me mutacion, atëherë ndodh transformimi malinj i qelizave. Këto argumenta dëshmojnë se HPV implikohet dhe ka rol në proceset e karcinogenezës humane, por nuk vepron i vetëm, ndofta ndikojnë dhe faktore të tjere mjedisor.

**Virusi i Epstein Barr (EBV).** Është anëtar i familjes të herpesvirus, që ndërhyjnë në zhvillimin e këtyre neoplazive humane: limfoma e Burkitt, limfoma me qeliza B në individë me shtypje të aktivitetit imun (përfshi të sëmurët me AIDS), sëmundja Hodgkin dhe karcinoma e nazofarinksit.

Virusi EBV infektionon qelizat epiteliale të nazofarinksit dhe limfocitet B, në të cilat deperton me ndihmën e molekulës CD21, që është e shprehur në të gjitha qelizat B. Në brendësi të limfocitit B, genoma lineare e EBV formon epizoma në bërthamën e qelizës. Infektimi i qelizës B mbetet latent, pra nuk ndodh replikim i virusit, qeliza nuk vritet, por këto qeliza B bëhen të pavdekshme dhe fitojnë aftësi të riprodhohen në mënyrë të pandërprerë në kulturat indore. Në këtë gjendje ndërhyjnë genet e EBV, përkisht proteinat latente e membranës (LMP-1), e cila në normë lidh dhe aktivizon një molekulë të sinjalit, që aktivizohet nga receptori CD40 i qelizës B, kur merr sinjale nga qeliza T-helper, e cila e kompletton përgjigjen e qelizave B. Në infeksionet me EBV, proteina LMP-1 imiton CD40, kështu që aktivizon rrugën e tejçimit të sinjalit nga NF $\kappa$ B dhe JAK/STAT, duke mbajtur ndezur aktivitetin proliferativ të qelizës. Gjeni EBNA-2 i kodifikuar nga EBV aktivizon gjenet e tjerë qelizor, ciklinin D dhe anëtarët e familjes SRC, që nxisin kalimin e qelizave B nga faza G0 në G1, pra proliferimin e qelizave B.

Limfoma e Burkitt është neoplazi e limfociteve B, me përhapje endemike në Afrikën Veriore dhe Qendrore dhe në Guinenë e Re, ndërsa në zonat e tjera është sporadike. Në të sëmurët me limfoma të Burkitt në zonat endemike, genoma e EBV është e pranishme në të gjitha qelizat neoplazike. Këto të sëmurë përmbajnë antitrupa kundër antigjeneve të kapsidës virale. Sa më i lartë përqendrimi i antitrupave, aq më i lartë rreziku për neoplazi. Në individë me gjendje imunologjike normale, proliferimi poliklonal i limfociteve B i nxitur nga EBV, mbahet nën kontroll dhe i sëmurit peshon mononukleoza infektive. Me që, nuk janë objekt të imunorregullimit, qelizat B, peshojnë mutacione si translokime, aktivizojnë onkogenin *c-myc*, i cili shkakton një humbje të tjetër të kontrollit të rritjes qelizore dhe kështu, ndikon të shfaqet një dëmtim i tjetër kromozomik, që çon në zhvillim të neoplazive monoklonale.

Në zonat jo endemike, 80 % e neoplazive nuk e kanë EBV të integruar në genom, por neoplazia prezanton translokime specifike, që sugjerojnë se qelizat proliferojnë të nxitura dhe nga faktore, që shkaktojnë mutacione të ngjashme dhe që zhvillojnë limfomën e Burkitt jo-Afrikane.

Një tjetër neoplazi e lidhur me EBV është karcinoma e nazofarinksit, me përhapje endemike në Kinën Jugore, në vendet e Magrebit, ndërsa në formë sporadike dhe në rajone të tjera. Në format sporadike DNA e EBV është e integruar në 100 % të rasteve, çka sugjeron rolin e këtij virusi në gjenezën e kësaj neoplazie. Ashtu si për limfomën dhe për këto neoplazi, shpërndarja gjeografike na bën të mendojmë se EBV bashkëvepron dhe me faktore të tjera, që ndërhyjnë në transformimin malinj të qelizave B që infektion.

**Virusi i hepatitit B.** Edhe pse të dhënat epidemiologjike të lidhjes të infeksionit kronik nga virusi i hepatitit B me karcinomen hepatokeluzore janë bindëse, roli i këtij virusi në zhvillimin e neoplazisë është ende jo plotësisht i qartë.



Infeksioni nga HBV është endemik në vendet e Lindjes së Lartë dhe në Afrikë, që janë zona me incidencën të lartë të karcinomes hepatoqelizore. Genoma e HBV nuk kodifikon asnjë proteinë transformuese dhe nuk ekziston një mënyrë konstatante e integritetit të saj në hepatocite. Megjithatë, efekti kancerogjen i këtij virusi mendohet se lidhet me rrethana multifaktoriale. Në pari, virusi shkakton demtime kronike të hepatocitit, të cilat shoqërohen me rigjenerimin qelizor dhe kesisoj HBV e predisponon qelizën të pesoje mutacione, që ndofta shkaktohen dhe nga agjente të tjera ambientale. Studimet tregojnë se në qelizat e karcinomes hepatike të populluara në zonat me përhapje endemike të HBV dhe me prani të aflatoksinave në djatën ushqimore, ndodh inaktivizimi i p53. Mutacioni i p53 shkaktohet si nga virusi dhe nga aflatoksinat. Është provuar se HBV kodifikon një element rregullator, i emërtuar HBx-proteina, e cila vepron duke dizorganizuar kontrollin normal të rritjes të qelizës hepatike, përkrah me aktivizimin e geneve transkriptues, që në mesin faktorit të rritjes insulinë të ngjashme II (IGF-II) dhe të receptoreve për faktorin e rritjes insulinë të ngjashme IGF I. Proteina HBx lidhet me p53 dhe si duket ndërhyrë duke e bllokuar rritjen qelizore. Mendohet, se kjo sekuenca proteinike shkakton karcinomen hepatoqelizore në minj transgenike, duke vepruar për rajonin e DNA-s të HBV, që kodifikon përkrah HBx-proteinen. Prania intraqelizore e HBV duket se shkakton një rirregullim të dytë të kromozomeve dhe ndofta dhe inaktivizimin homozigot të p53.

Është me interes të theksojmë se dhe virusi i hepatitit C (HCV), ndonëse nuk është virus me DNA, ndërhyrë në patogenezën e karcinomes hepatoqelizore. Të dhënat epidemiologjike konfirmojnë një ndërvaresi të infeksioneve të larta HCV, me karcinomen hepatoqelizore, sidomos në subjektet të adultë me hepatit kronik dhe me cirroza hepatike makronodulare. Nga këto të dhëna kuptohet se HCV, si shkaktar i demtimeve kronike të qelizës hepatike, të shprehur kryesisht me cirroza, shoqërohet dhe me modifikime të aftësive regjenerative të qelizave hepatike. Hepatocitet në gjendje mitoze dhe me mutacione të p53, janë terrene, që pesojnë transformim malinj.

#### 8.8.4. Helikobakteri i pilorit.

Studime të shumta konfirmojnë, se ekziston një ndërvaresi midis infeksioneve nga bakteret *Helicobacter pylori* me karcinomat dhe limfomat gastrike. Nga studimet epidemiologjike rezulton se bakteret *Helicobacter pylori*, është i pranishëm në 90 % të subjekteve, që vuajnë nga gastriti kronik. Në shumicën e rasteve, ky infeksion nuk sjell pasoja klinike, ndërsa në 20 – 30 % të individëve infeksioni përfundon me ulçerë të stomakut. Në këto raste, shtamet që shkaktojnë sëmundjen ulçeroze, kanë një “thelb patogjeniteti”, që përmban genin CagA (citokina e shoqëruar me genin A) dhe një sistem sekretor, që e injektin proteinën CagA brenda në qelizat e epitelit gastrik. Këto bakterie përmbajnë dhe një gen tjetër VacA, i cili kodifikon një proteinë, që shkakton apoptozë të qelizave epiteliale.

Infeksioni i stomakut me bakteret *Helicobacter pylori*, shpesh shoqërohet me adenokarcinoma gastrike, me gastrit kronik, me atrofi multifokale të mukozës dhe reduktim të sekretimit të acidit gastrik, me metaplazi intestinale, me displazi dhe karcinoma. Limfomat gastrike zhvillohen në indin limfoid shoqëruar me mukozë (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT), për çka emërtohen Maltoma. Qelizat B, që janë në origjinë të këtyre neoplazive, normalisht qëndrojnë në zonat periferike të folikujve limfoide, rrethanë kjo që ka diktuar dhe emërtimin e tyre limfoma margjinale. Gjate infeksionit kronik nga bakteret *Helicobacter pylori*, formohen infiltrate limfoide, në të cilat qelizat B proliferojnë në mënyrë aktive e mund të fitojnë anomali gjenike si translokime t (11;18). Rritja neoplazike varet



fillimisht nga stimuli imun i nxitur nga helikobakteri i pilorit, por ne statet perfundimtare nuk ka me nevojë për praninë e bakterit, pasi qeliza fiton pavarësi dhe autonomine proliferative.

## 8.9. MBROJTJA E ORGANIZMIT NDAJ NEOPLAZIVE.

Zhvillimi i neoplazise si një masë e huaj për organizmin, prej kohësh ka nxit mendimin se sistemi imunitar, me funksionet e mbikqyrjes imunitare, identifikon praninë e qelizave malinje, madje tenton t'i shkatërrojë. Këto ide mbështeten nga shumë rrethana kliniko-morfologjike, si prania e infiltrateve limfocitare në strumën e neoplazive, shkatërrimi i qelizave neoplazike në limfonodet e drenimit, incidenca e lartë e neoplazive në të sëmurë me immunodeficiency, verifikimi i qelizave T dhe i antitrupave specifike në të sëmurë etj. Fakti që neoplazite malinje manifestohen në subjekte immunokompetente, sugjeron se mbikqyrja imunitare ka qenë joprefekte dhe shpesh nuk është në gjendje të kontrollojë neoplazite me rritje të shpejtë.

Koncepti mbi mbikqyrjen imunitare në neoplazite, vitet e fundit është zgjeruar dhe përfshinë jo vetëm rolin mbrojtës të sistemit imunitar në zhvillimin e neoplazise, por dhe efektin e sistemit imunitar në seleksionimin e varianteve qelizore të neoplazise. Është verifikuar se këto variante qelizore kanë immunogenitet të ulët, për çka i shpëtojnë identifikimit imunologjik dhe procesit të flakjes të kësaj mase të "huaj". Termi kancer immunoediting, tashmë përdoret për të përshkruar jo vetëm efektet e sistemit imunitar në parandalimin e neoplazise, por dhe në modelimin e cilësive imunogene të neoplazive, duke i seleksionuar ato qeliza neoplazike, që i shpëtojnë kontrollit imunitar.

### 8.9.1. Antigenet neoplazike.

Në disa neoplazi humane janë identifikuar antigene, që provokojnë përgjigje imunitare. Fillimisht, këto antigene u grupuan në baza të specifikitetit të shprehjes: a. antigene tumor-specifike të pranishme vetëm në qelizat neoplazike, por jo në qelizat normale; b. antigene tumor-shoqeruese, të pranishme në qelizat neoplazike dhe në qelizat normale.

Ky klasifikim u konsiderua jo korrekt, ndërsa klasifikimi modern i antigeneve bazohet në origjinën e në strukturën molekulare. Përpjekjet e para për të purifikuar dhe karakterizuar antigenet e neoplazive u bazuan në prodhimin e antitrupave monoklonale specifike kundër qelizave neoplazike dhe në identifikimin e antigeneve, që njihen nga këto antitropa. Progres i madh u arrit, kur u identifikuan antigenet neoplazike të njohur nga limfocitet T citotoksike (CTL: Cytotoxic T Lymphocyte), që janë instrumenti kryesor i mbrojtjes imunitare kundër neoplazive. Në fakt, CTL i njohin peptidet e proteinave citoplazmike të shfaqura në sipërfaqen e qelizave me shprehje të kompleksit madhor të histopajtueshmërisë të klases I (MHC I). Nën antigenet kryesore rendisim:

#### **Prodhimet e onkogeneve dhe të geneve onkosupresore me mutacione.**

Transformimi neoplazik, është rezultat i ndryshimeve gjenike, disa nga të cilat mund të shkaktojnë shprehje të antigeneve në sipërfaqen qelizore, që identifikohen si non-self nga sistemi imunitar. Prodhimet e protoonkogeneve dhe të geneve onkosupresore të alteruar, sintetizohen në citoplazmën e qelizave neoplazike dhe ashtu si çdo proteinë e citosolit, mund të hyjnë në rrugën e njohjes të antigenit të MHC - klasa I<sup>o</sup> dhe të rinjihen nga qelizat TCD8<sup>+</sup>. Këto proteina mund të njihen dhe nga sistemi MHC i klases 2<sup>o</sup>, në qelizat që prezantojnë antigene (Antigen-



Presenting Cells – APC), që fagocitojnë qelizat neoplazike të vdekura e nderkaq te rinjihen nga qelizat TCD4+. Me që keto proteina të alteruara nuk ndodhen në qelizat normale, ato nuk nxisin tolerance imunitare. Disa të semurë me neoplazi kanë në gjakun qarkullues qeliza TCD8+ dhe TCD4+, të cilat reagojnë kundër prodhimeve proteinike të onkogeneve me mutacione si RAS, p53 dhe BCR-ABL.

#### **Prodhimet nga gene të tjerë mutante.**

Qeliza neoplazike ka paqendrueshmeri gjenike, për çka disa gene mund të pesojnë mutacione, përfshi këtu dhe genet e prodhimeve proteinike, që nuk kanë lidhje me fenotipin e transformuar, madje nuk kanë funksione të dukshme. Prodhimet e geneve mutante janë antigene neoplazike potenciale. Antigenet tumorale, që janë zbuluar në kafe me kancer të krijuar me shartesa, janë në formën e komplekseve peptide-MHC të kalës 1° dhe janë në gjendje të stimulojnë qelizat CTL. Keto proteina mutata shihen rrallë në neoplazite humane spontane, por janë të shumta në modele eksperimentale me kancerogene kimike dhe me rrezatim jonizues, që si dihet krijojnë mutacione të ndryshme në shumë gene qelizore.

#### **Mbishprehja e proteinave qelizore (shprehja në mënyrë aberrante).**

Proteinat normale në qelizat neoplazike, mund të shtiren si antigene tumorale dhe të shperthejnë një përgjigje imunitare, kur keto proteina janë të shprehura në mënyrë anormale. Kjo dukuri shihet në melanomat, ku disa proteina strukturale, që normalisht shprehet në nivele të ulëta në qelizat normale, funksionojnë si antigene, kur mbishprehen në qelizat neoplazike, si tirozinaza, e shprehur vetëm në melanocitet dhe në melanomat. Qelizat T në të semurët me melanoma i rinjohin peptidet e derivuara nga tirozinaza, kështu që, vaksina me baze këte enzime, nxit përgjigje kundër melanomes. Është e çuditëshme si keto të semurë i përgjigjen një antigeni self, i cili duhej të rinjohet si i veti. Spjegimi më i mundshëm është se tirozinaza normalisht prodhohet në sasi të vogla dhe nga pak qeliza, aq pak sa nuk rinjohet nga sistemi imunitar dhe nuk nxit tolerancën imunitare. Antigenet e tjere neoplazike mund të rrjedhin nga gene, që nuk janë të shprehur në indet normale, ose kanë gene të shprehura vetëm në periudhën e hershëm të zhvillimit e më pas janë çrregulluar në rrethanat e transformimit malinj të qelizes. Funksionet e proteinave të kodifikuara nga keto gene nuk janë të nevojshëm për përkufizimin e fenotipit malinj të qelizes dhe nuk kanë mutacione.

Genet e antigenëve të melanomes (Melanoma Antigen MAGE), të izoluar për herë të parë në qelizat e melanomes humane, kodifikojnë antigene proteike qelizore që njihen nga qelizat T melanoma specifike të semurit. Proteinat MAGE shprehen dhe në karcinomat e veshikës urinare, në karcinomat e gjirit, të lekures, të mushkerive, të prostatës e në disa sarkoma. MAGE në indet normale shprehet vetëm në testikujt. Aktualisht janë identifikuar 25 gene MAGE në krahun e gjatë të kromozomit X të njeriut. Në të semurët me melanoma janë identifikuar dhe gene të pa lidhur (GAGE, BAGE, RAGE), që kodifikojnë për antigenet e melanomes, të cilët njihen nga qelizat T. Ashtu si proteina MAGE dhe keto gene të tjere, qendrojnë në heshtje në shumicën e indeve normale (përfashto testikujt), por shprehen në neoplazi të ndryshme malinje, prandaj bëjnë pjesë në grupin e familjes të “antigenëve të neoplazive dhe të testikujve”.

#### **Antigenet neoplazike të prodhuar nga viruse onkogene.**

Hyrja e virusit në qelizat normale, çon në prodhimin e proteinave, që sistemi imunitar i njeh si të huaja. Antigenet më të fuqishëm janë proteinat e prodhuara nga viruse me DNA (HPV e EBV). Ka shumë të dhëna, se qelizat CTL i njohin antigenet e këtyre viruseve dhe kur sistemi imunitar është kompetent, luan rol të rëndësishëm në kontrollin e neoplazive të shkaktuar nga viruset, pasi qelizat CTL kanë aftësi t'i njohin dhe t'i shkatërrojnë qelizat e infektuara me viruse.



Koncepti i mbikqyrjes imunitare eshte i perkufizuar me mire per neoplazite e shkaktuara nga viruset me DNA, se per neoplazite e tjera.

#### **Antigenet onkofetale.**

Jane proteina te shprehura ne nivele te larta ne qelizat neoplazike dhe ne inde normale ne periudhen e zhvillimit fetal, por mungojne ne indet normale te adult-it. Mendohet se genet, qe kodifikojne keto proteina inaktivizohen pas lindjes, por riaktivizohen kur qeliza peson transformim malinj. Antigenet onkofetal fillimisht u identifikuan duke perdorur antitrupa te zhvilluara ne specie te tjera dhe rendesia e tyre lidhet me faktin, se ato perfaqesojne marker, qe mund te ndihmojne per diagnozen e hereshme te neoplazive.

Zhvillimi i teknikave per identifikimin e ketyre antigeneve, tregon se shprehja e tyre ne te riturit nuk eshte e kufizuar vetem ne rastet me neoplazi. Keto proteina shtohen ne inde dhe ne gjakun qarkullues gjate patologjive inflamatore, madje jane identifikuar ne sasi te vogla dhe ne indet normale. Nuk ekzistojne prova se antigenet onkofetale te stimulojne, ose te jene tabela e imunitetit antitumoral. Deri tani jane individualizuar dy antigene, te emertuar antigeni i karcinomes embrionale (CEA) dhe tjetri  $\alpha$ -fetoproteina (AFP).

#### **Glikolipidet dhe glikoproteinat e membranës qelizore të ndryshuar.**

Shume neoplazi humane dhe eksperimentale, manifestojne nivele te larta dhe forma anormale te glikolipideve dhe te glikoproteinave te membranes, qe mund te perdoren si marker diagnostik, ose si tabele per terapine. Keto molekula te alteruara permbajne gangliozone (GM2, GD2, GD3), mucina dhe determinante te grupeve te gjakut. Organizmi i ketyre te semureve prodhon antitrupa, qe rinjohin karbohidratet ose nukleusin peptidik te ketyre molekulave. Edhe pse shumica e epitopeve te njohura nga keto antitrupa, nuk shprehen vetem ne neoplazite, ato jane ne nivele te larta me shume ne qelizat neoplazike, se ne qelizat normale. Kjo klase antigenesh eshte tabela e preferuar per terapine antitumorale me antitrupa specifike.

Mucinat, jane glikoproteina me peshe molekulare te madhe dhe permbajne shume vargje saharidike laterale, te lidhura me ura oksigjeni me nukleusin polipeptidik. Shpesh here, ne neoplazite rezulton shprehje e ndryshuar e enzimave, qe sintetizojne keto vargje anesore te karbohidrateve, çka çon ne shfaqien e epitopeve tumor-specifikë te pranishem ne vargjet anesore te karbohidrateve, ose ne nukleusin polipeptidik, qe vendoset ne menyre anormale. Shume nga mucinat si CA-125 dhe CA-19-9 te shprehura ne karcinomat e ovarit dhe MUC-1 i shprehur ne karcinomen e gjirit dhe te veshikes urinare, aktualisht jane ne qender te studimeve per t'i perdorur per qellime diagnostike dhe terapeutike.

MUC-1 eshte proteine e membranes, qe normalisht shprehet vetem ne pjesen apikale te qelizave te duktuseve mamare, qe siç kuptohet eshte nje pozicion i pa arrijtshem nga elementet e sistemit imunitar. Ne karcinomen duktale te gjirit, kjo proteine polarizohet e permban karbohidrate te reja tumor-specifike, si dhe epitope peptidike, qe evdiencehen me antitrupa monoklonale. Epitopet peptidike nxisin pergjigje imunitare me antitrupa te tipit qeliza-mediate si ne te semurat me neoplazi te gjirit, per çka konsiderohen kandidatë potencialë, per prodhimin e vaksinave antitumorale.

#### **Antigenet me diferencim specifik per nje tip qelize.**

Qelizat neoplazike shprehin disa molekula, te cilat normalisht jane te pranishme ne qelizat nga marrin origjinen. Keto antigene neoplazike jane emertuar antigene te diferencimit, pasi jane specifike per linja qelizore, ose shfaqen ne faza te ndryshme te diferencimit per tipa te ndryshme qelizash. Shprehja e ketyre antigeneve ka rendesi pasi jane tabela potenciale per imunoterapi, por dhe per te identi-



fikuar indin nga e ka marre origjinen neoplazia. Keshtu p.sh duke identifikuar CD10 (me pare quhej CALLA – Comm Acute Lymphoblastic Leucemia Antigen) dhe CD20, te cilet jane marker siperfaqesor te linjes qelizore B, arrihet te diagno-tikohen limfomat me origjine nga keto qeliza. Jo vetem kaq, por antitru-pat kunder ketyre molekulave, jane perdorur dhe ne imunoterapine antitumorale.

Determinantet idiotipike te imunoglobulinave te membranes ne popullata klo-nale te qelizave B, jane marker per kete klon te veçante qelizash B, ndersa te gjitha qelizat e tjera B shprehin idiotipe te ndryshem. Nga kjo kuptohet se idio-tipi i imunoglobulinave, eshte nje antigen neoplazik teper specifik per limfomat dhe leucemite, qe e marrin origjinen nga qelizat B. Eshte me interes te theksohet se antigenet e diferencimit, jane autoantigene tipike normale, prandaj nuk nxisin pergjigjie imunitare ne subjektet me neoplazi.

### 8.9.2. Imunomodulimi antineoplazik

Ne paragrafet e me parshem u theksua, se si imuniteti qeliza-mediat dhe ai humoral ushtrojne, veprimtari aktive kunder neoplazive, por mekanizmi kryesor i imunitetit antineoplazik per eliminimin e qelizave tumorale i dedikohet kryesisht qelizave CTL CD8+. Ne kete pergjigjie imunitare ndermjetesojne efektore te ndryshem. Eshte me interes te trajtojmë shkurtimisht disa prej tyre.

**Linfociti T citotoksik.** Efekti antineoplazik i limfociteve CTL CD8+, qe reagojne kunder antigeneve neoplazike, eshte i johur mire ne modelet eksperi-mentale. Te njeriu keto qeliza ushtrojne rol mbrojtës kunder neoplazive te lidhur me viruset (limfoma Burkitt, karcinoma me HPV), madje jane identifikuar ne gjakun qarkullues dhe ne perberje te infiltrateve inflamatore te neoplazise. Keto limfocite T tumor-specifike, mund te veçohen, te kultivohen in vitro dhe te injek-tohen perseri subjektit me neoplazi. Kjo forme imunoterapie ka pas nje fare suksesi, çka nxitë interesin per ta perfeksionuar si teknike dhe keshtu parashiko-het te zbatohen transfuzione me gene te citokinave te limfociteve te izoluar nga neoplazia (Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TIL), per te fuqizuar rolin e tyre antineoplazik.

**Qelizat Natyral-Killer.** Keto limfocite, jane ne gjendje te shkaterrojne qeli-zat neoplazike pa sensibili-zim te me parshem. Shume neoplazi pakesojne shpre-hjen e molekulave MHC te klases 1°, qe eshte nje sjellje strategjike per t'i shpe-tuar pergjigjies imunitare. Pikerisht jane qelizat NK ato qe veprojne kunder qeli-zave neoplazike me reduktim te shprehjes te MHC. Pas aktivizimit me IL-2, qeli-zat NK shkrijne variete te gjere qelizash neoplazike humane in vitro. Imunotera-pia me qeliza NK humane te kultivuara dhe te aktivizuara in vitro, ka dhene rezultate modeste.

**Makrofaget.** Eshte verifikuar in vitro, se makrofaget e aktivizuar jane rezul-tativ ne vrasjen e qelizave neoplazike in vitro. Gjate pergjigjies imunitare, mak-rofaget bashkpunojne me qelizat T dhe NK, ne pergjigjien antineoplazike, madje Interferoni  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), qe eshte nje citokina e prodhuar si nga qelizat T dhe ato NK, luan rol ne aktivizimin e makrofageve. Mekanizmat e eliminimit te qelizave neoplazike nga makrofaget, jane te ngjashme me ato, qe perdor kjo qelize per te vrare mikrobet, p.sh duke prodhuar metabolite oksigjenike reaktive.

**Antitru-pat.** Subjektet qe vuajne nga neoplazia, prodhojne dhe antitru-pa, qe mund te vra-sin qelizat neoplazike. Ky aktivitet ushtrohet duke aktivizuar faktoret e komplimentit, ose me citotoksicitetin qeliza-mediat antitrup-dependent (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity: ADCC), ku eliminiimi i qeli-zave neoplazike kryhet nga makrofaget, qe permbajne receptore per fragmentin Fc, por dhe nga qelizat NK.



### 8.9.3. Mbikqyrja imunitare.

Ekzistenca e disa mekanizmave imunitare potencialë me veprim antineoplazik, kërkon një përgjigje rreth pyetjes: a ekzistojnë të dhëna in vivo për mundësinë e parandalimit të neoplazive? Një nga provat më bindëse të rolit të mbikqyrjes imunitare është rritja e frekuencës së neoplazive në subjekte me immunodepresion. Është verifikuar se rreth 5 % e të semurëve me immunodeficiencë kongjenitale zhvillojnë neoplazi, më shpesh të 200 herë më shumë se në subjekte immunokompetente. Neoplazitë janë të shpeshta në të semurët me immunodepresion pas transplantit dhe në subjektet me AIDS. Shumica e këtyre neoplazive janë limfoma immunoblastike me qelizë B.

Teper demonstrative është një formë e rrallë immunodeficiencie hereditare recesive e lidhur me kromozomin X, që është emërtuar XLP (X-linked Lymphoproliferative Syndrome), e shkaktuar nga mutacionet e genit, që kodifikon një proteinë pershtatëse (SAP), e implikuar në kapjen e sinjaleve nga limfociti. Kur adoleshentët vuajnë XLP dhe infektohen nga virusi Epstein Barr, në këta subjekte nuk ndodh forma klasike e mononukleozës infektive, por zhvillohet një formë e rëndë mononukleozë, e cila në 25 % të rasteve përfundon me limfomë të qelizave B. Megjithatë, shumë neoplazi zhvillohen në persona, që nuk vuajnë nga asnjë tip immunodeficiencie, çka sugjeron, se qelizat neoplazike aktivizojnë disa mekanizma për t'i shpëtuar sistemit imunitar. Për të shpjeguar këto rrethana janë shprehur disa opinione:

- *Rritja selektive e varianteve tumorale joantigenike.* Mendohet se gjatë progresimit të neoplazisë, disa subklone qelizore teper imunogjene eliminohen.

- *Humbja, ose shprehja e reduktuar e molekulave MHC.* Qelizat neoplazike mund të mos shprehin nivelet normale të molekulave MHC të klases I, në këtë mënyrë i shpëtojnë sulmit të limfociteve T citotoksike, megjithatë mendohet se këto qeliza mund të nxisin dhe qelizat NK.

- *Mungesa e kooperimit në nxitje.* Rikujtojmë se sensibilizimi i qelizave T kërkon dy sinjale, një nga ana e peptidit të huaj i prezantuar nga molekula MHC dhe tjetri nga ana e molekulave bashkestimuluese. Qelizat neoplazike, janë në gjendje të shprehin antigenin peptidik me molekulat MHC të klases I°, por nuk shprehin molekulat bashkestimuluese (B7-1). Kjo situatë, jo vetëm ndalon sensibilizimin, por i bën qelizat T të mos përgjigjen, madje i çon në apoptozë. Për të kapërcyer këtë gjendje, aktivizohen molekulat bashkestimuluese me qelizat dendritike (të rritura in vitro e të ngarkuara me antigen neoplazik), të cilat i injektohen të semurëve me neoplazi. Me që këto qeliza dendritike shprehin nivele të larta molekulash bashkestimuluese, mendohet se ky tip imunizimi e nxit aktivitetin e qelizave T antitumorale.

- *Shtypja e imunitetit.* Shumë nga agjentet onkogene (kimike, rrezatimi jonizues etj) mund të shtypin përgjigjen imunitarë të bujtësit. Vete neoplazitë, ose disa prodhime neoplazike, mund të ushtrojnë aktivitet immunosupresor, p.sh TGF- $\beta$ , që sekretohet nga shumë neoplazi, ka aktivitet të fuqishëm immunosupresor.

- *Maskimi i antigeneve.* Antigenet e sipërfaqes të qelizave neoplazike, mund të jenë të fshehur, ose të demamaskohen (zbulohen) nga veprimi i sistemit imunitar mbi molekulat e glikokaliksit e të mukopolisaharideve, që përmbajnë acid sialik. Kjo gjendje mund të jetë pasoje e fshehjes (mbulimit) të antigeneve nga glikokaliksi, kur ai prodhohet në sasi të madhe nga qeliza neoplazike, në krahasim me qelizën normale.

- *Apoptoza e limfociteve T citotoksike.* Qelizat neoplazike të disa melanomave dhe të hepatokarcinomave, shprehin ligande Fas. Është vërtetuar se qelizat neo-



plazike i vrasin me apoptoze limfocitet T me shprehje të Fas, sapo kontaktojnë me keto qeliza. Kësisoj eliminohen qelizat T-tumor specifike.

Ekzistojnë dhe mekanizma të tjera, me të cilat qelizat neoplazike e kapërcejnë mbrojtjen e indit bujtës dhe proliferojnë pavaresisht së sistemi imunitar funksionon mirë. Ndonese shumë neoplazi në të sëmurët me imunodepresion, të krijojnë idene e ekzistencës të vigjilencës imunitare (mbikeqyrjes), studimet në të njëjtë të sëmurë, ofrojnë të dhëna të kundërta me këto teori. Format më komune të neoplazive në të sëmurë me imunodeficiencë janë limfomat, kryesisht limfomat immunoblastike me qeliza B, që mund të jenë pasoje e përgjigjes limfoproliferative anormale ndaj virusit Epstein Barr, ose nga agjente të ndryshëm terapeutike.

Disa autore mendojnë se imuniteti antitumoral është i përqendruar në mekanizmat e mbrojtjes imune të bujtësit, nga ana tjetër të dhënat e viteve të fundit kanë treguar se sistemi imunitar, në mënyrë paradoksale nxit rritjen neoplazike. Ka mundësi, që limfocitet e aktivizuar nga makrofaget, të prodhojnë faktore të rritje për qelizat neoplazike, ose prodhojnë enzima si p.sh MMP, që nderhyjnë në rritjen e aftësive invaduese të neoplazisë.

## 8.10. KARAKTERISTIKAT KLINIKE TË NEOPLAZIVË.

Neoplazite janë sëmundje të ngushta dhe të pabesa, disa kanë ecuri të ngadalte, të heshtur, madje krijojnë dëmtime të prendesishme, ndërsa forma të tjera kanë ecuri të shpejtë e agresive, që çojnë deri në pasoja katastrofike. Njohim natyrën dhe pasojat e rënda, që krijojnë neoplazite malinje dhe dimë se lendojnë shëndetin, duke u shprehur me sëmundshmëri të larta dhe të vdekjeve të parakoheshme të sëmurëve.

Kur flitet për neoplazite, nuk duhet të mjaftohemi me diagnozën e fenotipit, pasi praktika ka vërtetuar se 5 % e diagnozave janë falsopozitive dhe falso-negative, sidomos format borderline. Keto rrethana e orientojnë mjekun, që sa herë ndodhet para një rritjeje patologjike, duhet të kërkojë të identifikojë tipin e dëmtimeve, për të konfirmuar, ose për të përjashtuar neoplazinë. Rasti klasik, në diagnozën e një neoplazie është ekzaminimi i “nyjeve” në gjendërrat e gjirit. Si neoplazite malinje dhe ato beninje të gjirit, manifestohen klinikisht me nyje të prekshme, çka kërkon të diferencohet natyra dhe mundësia e ekzistencës të metastazave rajonale, që krijojnë karcinomat e gjirit.

Ekzaminimi klinik, për vetë karakterin subjektiv, mund të çojë në vlerësimin si në një sens ashtu dhe në tjetrin, kështu që natyra e këtyre masave nodulare duhet konfirmuar vetëm me ekzaminim histopatologjik. Në rastin e karcinomes së gjirit, ka rëndësi identifikimi i metastazës në limfonodulin e përrejt, i quajtur “limfonodi roje”. Vlerësimi nga morfologu i këtij limfonodi ka rëndësi të posaçme për prognozen dhe mjekimin e të sëmurës.

Keto kritere janë të vlefshëm absolutisht për të gjitha tipat e neoplazive, pra dhe për ato që konsiderohen beninje, pasi klinici mund të mashtrohet nga klinika e mjergullt dhe hileqare e neoplazisë. Kur klinici ka “bindjen” se ndodhet para një lipome të nënlekures, butësia në prekje, levizshmëria dhe permasat, nuk janë kritere absolute për të përjashtuar natyrën malinje të neoplazisë, fakt që dokumentohet me eksperiencën histopatologjike.

Problematika klinike e neoplazive është e gjere dhe komplekse, megjithatë për të pasuruar kuadrin morfologjik të këtyre sëmundjeve, është me interes të trajtojmë disa aspekte të përgjithshme klinike të neoplazive.



### 8. 10. 1. Efektet e neoplazive mbi bujtesin.

Neoplazite malinje dhe ato beninje, krijojnë probleme të shumta klinike, që janë shprehje e lokalizimit të këtyre patologjive në organe. Neoplazite lendojnë struktura të rendesishme anatomo-funksionale; mund të kompromentojnë rendë aktivitetin funksional në prodhimin e hormoneve; të shkaktojnë hemoragji të brendeshme në organin ku zhvillohen dhe në kavitetet natyrale, të formojnë ulçeracione të nderlikuar me hemoragji të jashtme; të bashkeshoqerohen me infeksione sekondare; të komprimojnë e të demtojnë organe me rendesi jetësore etj. Pasojat me të dukeshme të neoplazive shprehen në forma të ndryshme:

**Pasojat lokale.** Në se kemi parasysh ritmet e larta të rritjes dhe infiltrimin e neoplazive malinje në indet për rreth, behet me i qartë koncepti i pasojave që shkaktojnë. Në rastin e një karcinome në brendësi të duktuseve biliare, provokohet bllokim fatal të vijave biliare, por të mos harrojmë, se dhe një neoplazi beninje p.sh një adenomë e hipofizes me permasa 1 cm shtyp e shkatërron indin normal të kesaj gjenderre nobile, duke shkaktuar hypopituitarizem, ashtu si leiomioma e arteries renale (diameter 0.5 cm) shkakton iskemi të rende të parenkimes renale dhe hipertension arterial etj.

Në të gjitha rastet me neoplazi malinje dhe beninje të organeve endokrine, kemi mbiprodhim të hormoneve respektive. Adenoma dhe karcinoma me origjinë nga  $\beta$ -qelizat e pankreasit, shkakton hiperinsulinemi. Në mënyrë analoge ndodh me adenomat e karcinomat e gjenderres suprarenale, që perpunojnë kortikosteroide (aldosteron). Rritja e aktivitetit hormonal është me e dukshme në adenomat (neoplazite beninje) se sa në karcinomat koresponduese. Në rastin kur neoplazia zhvillohet në organe kavitare, si në traktin gastrointestinal, shpesh nderlikohet me formim ulçere, me mbivendosje të infeksioneve dytesore dhe me hemoragji, që shpesh shprehen me anemi të renda dhe me pasoja për të semurin.

**Kaheksia neoplazike.** Shume të semurë me neoplazi malinje vuajnë nga humbja progresive e indit dhjamor, renia në peshe, dobësia e theksuar trupore, anoreksia dhe anemia. Keto ndryshime shkatërruese për shëndetin e të semurit, në kompleksitetin e tyre emërtohen kaheksia. Ekziston një ndervaresi ndërmjet volumit, infiltrimit, shtrirjes, përhapjes metastatike të neoplazisë dhe shkallës së rende të zhvillimit të kaheksisë. Në përgjithësi, neoplazite e vogla e të përqendruara (pa përhapje në indet për rreth e pa metastaza në organe të tjera), janë relativisht të qeta dhe nuk provokojnë kaheksi, ndonëse ekzistojnë dhe përjashtime, si në rastin e adenomes të hipofizes.

Kaheksia nga neoplazite zhvillohet nga nderhyrja e një kompleksi faktoresh. Nder shenjat e para klinike është anoreksia, e cila është e shpeshtë, madje dhe në të semurë, që nuk kanë neoplazi obstruktive të traktit gastrointestinal. Reduktimi sasior i ushqyerjes, është në relacion me demtimet e shijes dhe prishjen e kontrollit qendror të oreksit, por ulja vetëm e kalorazhit të ushqimeve, nuk e shpjegon kaheksinë neoplazike.

Në të semurët me kancer, konsumi kalorik është i lartë, metabolizmi bazal i shtuar nderkohe, që marrja e ushqimeve pakesohet. Mendohet se në këtë aspekt implikohen disa faktore qarkullues si TNF, e çliruar nga makrofaget e aktivizuar dhe nga qeliza neoplazike malinje. Edhe citokinat e tjera IL-1, INF- $\gamma$  dhe Faktori i Frenimit të Leucemise, veprojnë në sinergji me TNF, duke ndikuar në bllokimin e oreksit dhe prishjen e aktivitetit të lipoproteinlipazes, çka pengon çlirimin e acideve yndyror të lire nga ana e lipoproteinave. Në të semurët me neoplazi malinje, është zbuluar dhe faktori i nxitjes të proteolizes (FIP), që krijon humbje të te proteinave nga muskujt e skeletit, duke shkaktuar atrofi difuze muskulare dhe dobësi trupore. Roli i FIP në zhvillimin e kaheksisë, është provuar



gjate injektimeve te ketij faktori ne kafshe eksperimentale, ku provokon humbje te peshes trupore, por pa anoreksi.

**Sindromat paraneoplazike.** Kompleksi i shenjave ,qe manifeston nje i semure me kancer dhe qe nuk spieghohen thjesht me shtrirjen lokale dhe ne distance te neoplazise malinje, ose me perpunimin e hormoneve nga indet ku e merr origjinen neoplazia, jane permbledhur nen emerin sindrome paraneoplazike, qe jane te pranishme ne 15 % te semureve. Njohja e tyre ka interes praktik, pasi mund te perfaqesojne manifestimin e pare te nje neoplazie te fshehte, por mund te marrin ecuri agresive dhe te çojne ne vdekje te pacientit, ose imitojne metastazat, duke e bere mjekun te aplikoje terapi te gabuara.

Nder sindromet paraneoplazike me te shpeshta e tipike jane hiperkalcemia, sindroma Cushing dhe endokarditi trombotik jo bakterial, qe shoqerojne karcinomen bronkogene, karcinomen e gjirit dhe disa neoplazi hematike.

Zhvillimi i sindromes Cushing eshte i lidhur me prodhimin ektopik nga neoplazia te ACTH, ose te grupit te peptideve te ngjashme me ACTH, si ndodh me carcinoidin bronkial.

Hiperkalcemia eshte sindroma paraneoplazike me e shpeshta, madje hiperkalcemia simptomatike eshte shprehje me shpeshte e disa forma kanceri se sa e vete hiperparatiroidizmit. Ne hiperkalcemite qe shoqerojne neoplazite nderhyjne dy proçese: a. osteoliza e krijuar nga disa neoplazi malinje primitive te kockes (mielloma multiple) dhe nga metastazat ne kocka te neoplazive paresore; b. nga prodhimi prej neoplazive jasht kockore te lendeve, qe shkaktojne hiperkalcemi.

Hiperkalcemia, mendohet se lidhet me sintezen e nje proteine te prodhuar nga qelizat neoplazike, e cila korrelohet me hormonin paratiroid (PTH). Kjo proteine ngjane me PTH vetem ne pjesen aminoterminal, por ashtu si vete hormoni i perdor te nejtet receptor te shoqeruar me proteinen G i si receptori PTH/PTHrP. Shumica e qelizave normale e prodhojne PTHrP, i cili rregullon transportin e kalciunit ne gjenderren e gjirit gjate prodhimit te qumeshtit. Kjo spiegon perse shume neoplazi te gjenderres se gjirit shprehen me hiperkalcemi.

Ne mekanizmin e hiperkalcemise nderhyjne dhe faktore te tjere tumoral si TGF- $\alpha$ , qe ka aftesi te aktivizojte osteoklastet, si dhe forma aktive e vitamina D. Ne disa raste, neoplazia shkakton njekohesisht me shume se nje sindroma paraneoplazike, si rasti i karcinomes bronkogene, qe perpunon lende biokimike me te nejtat efekte si ACTH, ose prodhon hormon antidiuretik, hormon te paratiroides, serotonin, gonadotropina korionike humane e substanca te tjera bioaktive. Ne rast se sindroma paraneoplazike shprehet me hiperkoagulim, atehere zhvillon tromboze venoze dhe endokarditin trombotik jo bakterial, zhvillon sindromen e gishtave si shkopinjt e tamburit dhe osteoartropati hipertrofike, si ndodh ne te semuret me karcinomat bronkogene.

### 8. 10. 2. Grada dhe stadi i neoplazise.

Bashkepunimi i mjekut klinicist me morfologun ne identifikimin e malinjitetit te nje neoplazie, ka rendesi te veçante per te percaktuar prognozen klinike, per te adoptuar strategjine e mjekimit dhe per te programuar e organizuar masat parandaluese per kolektivin. Per te kuantifikuar agresivitetin e mundshem dhe per te shprehur mendim per shtrirjen e perhapjen e neoplazise ne nje te semure, perdoren skema e kritere te ndryshme, qe perfundimisht konvergojne ne zgjedhjen e mjekimit dhe vleresimin e rezultateve.

Kur morfologu diagnostikon adenokarcinomen e tiroides te diferencuar mire, atehere klinicisti e ka te qarte se rezultatet e mjekimit jane me te mira se sa ne



rastin e nje adenokarcinome anaplastike. Ne kete plan, vleresimi i grades dhe i stadit te neoplazise eshte me rendesi per aktivitetin e klinicistit.

*Grada histologjike e neoplazise*, eshte shkalla e ndryshimeve strukturale qe ka pesuar indi neoplazik ne karahasim me indin normal. Shkalla e diferencimit, qe ka pesuar qeliza neoplazike dhe numeri i mitozave te pranishme jane parametra, qe shprehin agresivitetin dhe nivelin e malinjitetit. Neoplazia malinje klasifikohet ne grade I, II, III, IV, ne varesi te zhvillimit te anaplazise. Grada e diferencimit te neoplazise eshte nje parameter dinamik, qe ndryshon per cdo tip neoplazie e njekohesisht lidhet me kohen, qe i perkon rritjes e zhvillimit te saj. Ne se gradet histologjike jane te vlefshem, jo gjithmon gjejme perputhje dhe barasvlere kliniko-biologjike te sjelljes te neoplazise

*Stadeti klinike* te neoplazise bazohen ne permasat e formacionit paresore, ne shtrirjen dhe perhapjen ne limfonodet rajonal dhe ne pranine, ose ne mungesen e metastazave ne distance. Ky vleresim mbeshetet ne ekzaminimet klinike (tomografia e kompiuterizuar, Rezonanca manjetika, PET, shintigrafi, ne ekzaminimet radiologjike etj) dhe ne eksplorimet kirurgjikale e ne ekzaminimet anatomopatologjike. Pra, stadizimi perfqeson nje tentative praktike, per te gjykuar mbi shkallen e perhapjes dhe te pasojave, qe krijojne neoplazite malinje.

Kriteri me i perdorur per stadizimin e neoplazive malinje eshte sistemi TNM, ku T0, T1, T2, T3 e T4 kualifikojne respektivisht dimensionet ne rritje progressive te neoplazise paresore; me N0, N1, N2, N3 shprehet mungesa ose prekja e limfonodujve; ndersa M0 reflekton mungesen dhe M1, M2 e M3 pranine e metastazave ne organe te tjera te larget.

### 8. 10. 3. Diagnoza e neoplazive ne labororet e anatomise patologjike.

Aktualisht, onkologjia diagnostikon tipin e neoplazise, individualizon nentipet morfoklinike dhe vlereson prognozen e te semurit. Informacioni qe klinicisti i jep anatomopatologut, eshte orientues dhe mund te ndikoje ne diagnozen morfologjike. Ky bashkepunim eshte i vlefshem, kur duhet te gjykojme ne se demtimet i perkasin mases paresore, apo jane metastaza, ne diferencimin e neoplazise nga patologji te tjera etj. Kesisoj p.sh shembelltyra e nje preparati histopatologjik i pergatitur nga fragmente kockore ne sherim, ngjane me osteosarkomen, por informacioni qe jep klinicisti, e ndihmon morfologun te mos gabohet ne diagnoze. Ne kete rrafsh, studenti i mjekesise, eshte i interesuar te krijojte njohurite baze rreth metodikave laboratorike per diagnozen e neoplazive

#### **Metodat histopatologjike e citodiagnostike.**

Labororet e histopatologjise dhe te citodiagnostikes, jane hallkat e para ku percaktohet diagnoza e tipit te neoplazise. Sot nuk ekzistojne probleme, per diagnozen e neoplazive skajore, pra per te diferencuar ne se eshte neoplazi beninje apo malinje. Ndermjet ketyre dy skajeve, ekzistojne shume forma neoplazise, madje te njejtit tip histogenik, qe kerkojne vemendje te madhe e eksperience per te gjykuar per natyren dhe per te individualizuar tipin histologjik.

Analiza laboratorike e materialeve bioptike, realizohet vetem kur kampioni indor eshte i pershtatshem, cka nenkupton se ka permasa te pranueshme per t'i u nenshtuar procedurave histopatologjike, permban strukturat neoplazike, si dhe eshte marre e konservuar ne menyre korrekte nga klinicisti. Indi neoplazik per ekzaminim laboratorik, merret me disa procedura, nder te cilat rendisim:

*Biopsia intravitam*. Kryhet me nderhyrje invazive mbi neoplazine. Teknikisht bazohet ne heqien e plote kirurgjikale te mases neoplazike (forma beninje), qe eshte e dukshme ne siperfaqen e trupit, ku mund te paraqitet me forme verruke, polipi (ne lekure, ne mukozen e hundes, te gojes etj.). Kur masa neoplazike eshte



e madhe, atehere merret vetem nje pjese, qe hiqet nga mjeku (me prerje ne forme pyke), e cila duhet te permbaje pjese nga indi neoplazik dhe pa nekroza.

Ne neoplazite e organeve te brendeshme, me komunikim me mjedisin e jashtem, zbatohet teknika e biopsise endoskopike, me ane te ciels merren fragmente te vogla nga masa neoplazike, si ne bronke, ne traktin gastrointestinal, ne fshiken urinare etj. Pergjithesisht, fragmenti bioptik fiksohet ne formaline, por kur kerkohet ekzaminimi ne mikroskop elektronik, atehere ruhet ne tratesira speciale. Ne rastet kur mjeku klinicist kerkon analizen hormonele dhe per receptoret e neoplazise, pjesa bioptike konservohet ne azot te lengshem ose ne akull. Kjo procedure konservimi si dhe prerja e seksioneve ne kriostat (me ngrirje), ka gjetur aplikim te gjere sidomos ne karcinomen e gjirit, ku studimi i receptoreve estrogenik e progesteronik, ka ndihmuar ne menyre efektive klinicistin per diagnozen e ketyre neoplazive dhe per mjekimin me hormonoterapi.

*Ago-aspirati*, Agobiopsia e zbatuar per diagnozen e neoplazive, eshte me pak traumatike se sa biopsia me nderhyrje kirurgjikale dhe mund te perseritet disa here, çka ndihmon ne studimin e fazave te zhvillimit dhe kontrollin e rezultatet te mjekimit te neoplazise. Kjo metode aplikohet gjeresisht ne periudhen paraoperatore, çka ndihmon ne vlersimin e neoplazive, qe jane te palpueshme si ne gjenderrat e gjirit, ne tiroide, ne limfonode etj.

*Strishiot citologjike*. Jane rezultative ne diagnostikimin e neoplazive dhe ne shume raste kane precizion diagnostik. Megjithate, nuk duhen nenvleftesuar mundesia e gabimeve te lidhura me difektet ne pergatitjen e strishios. Per ekzaminim citologjike perdoren materiale qelizore te marra me tampon, me kruajtje te siperfaqes se neoplazise, likuide te mbledhura ne kavitetet natyrale (peritoneale, pleurale) dhe nga prodhimet likuide te organizmit si urina, temthi, saliva etj., qe permbajne qeliza neoplazike te deskuamuara.

Citodiagnostika perdoret me shume sukses ne diagnostikimin e karcinomes te qafes se mitres (Pap-test), por dhe per diagnozen e neoplazive te tjera si te karcinomave te mushkerive (ekzaminimi lavazhit bronkial), te ezofagut, te stomakut, te neoplazive te kavitetit peritonea, te veshikes urinare, te prostates etj.

Rezultati i mire i ekzaminimit citologjik, eshte i kondicionuar nga aplikim i nje teknike korrekte ne marrjen e materialit, ne pergatitjen e ngjyrosjen e strishios, qe realizohet me dy teknika fundamentale: ajo e Papanikolau dhe May-Grunwald-Gimsa. Ne raste te vecanta, per studime me te thelluara, perdoren dhe teknikat e Feulgen, P.A.S, Alcian-Blu etj.

#### **Metodat imunocitokimike.**

Perdorimi i antitropave monoklonale specifike per diagnozen morfologjike te neoplazive, ka kontribuar te identifikohen prodhimet qelizore dhe marker, qe e kane lehtesuar diagnozen diferenciale te neoplazive.

Perdorimi i antitropave kunder citokeratinave, ndihmon te diagnostikohen karcinomat pak te diferencuara dhe te behet diagnoza diferenciale ndermjet nje karcinome pak te diferencuar, me nje limfome me qeliza te medha, te cilat me teknikat e zakonshme histopatologjike jane te ngjashme.

Evidentimi i vimentines (filamenti intermediar i qelizave mezenkimale), ndihmon te diferencohet nje karcinome me qeliza renale (citokeratina), nga nje neoplazi mezenkimale (vimentinen); ndersa imunongjyrimi per desminen, qe eshte specifike per neoplazite e muskularave te lemuara dhe te strijuara, ndihmon te diferencohen neoplazite e ketyre indeve, nga karcinomat e padiferencuara, qe ngjasojne, sa ne histopatologjine klasike dallohen me veshtiresi.

*Imunocitokimia* se bashku me imunofluoreshencen, kane kontribuar ne identifikimin dhe klasifikimin e neoplazive me origjine nga limfocitet T e B dhe nga



fagocitet mononukleare. Kur perdoren antitruapat monoklonal te drejtuara kunder qelizave limfohemopoetike, rezulton se limfoma nga qelizat T jane pozitive per marker CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD25; limfomat nga qelizat B jane pozitive per markeret CD10, CD19, CD20, kurse per monocitet jane karakteristike marker CD13, CD33 e CD11b.

Vleresimi i markereve ne qelizat neoplazike, ndihmon ne diagnozen, ne klasifikimin e fazave te zhvillimit te neoplazise dhe ne gjykimin mbi prognozen. Rezultate inkurajuese ka dhene p.sh studimi i gen-proteines CD44 ne karcinomen uroteliale te veshikes urinare, qe ndihmon ne vleresimin e stadeve te neoplazise, te gradeve te diferencimit dhe te prognozes te semurit.

#### **Analiza e DNA.**

Aplikimi ne laboratoret e anatomise patologjike te metodave te biologjise molekulare, aplikimi diagnostik i DNA se rikombinuar, kane thelluar e zgjeruar studimin e natyres se neoplazive. Analiza me tekniken e Southern Blot, me hibridacionin in situ (HIS), PCR (reaksioni ne zinxhire i polimerazes), te materialit neoplazik, ka bere te mundur p.sh te diferencohen neoplazite me qeliza T nga neoplazite me qeliza B (bazuar ne riarranxhinin klonal te geneve per receptoret e ketyre qelizave). Amplifikimi i onkogjenit N-myc (neuroblastoma) dhe i genit c-neu (karcinoma e gjirit), jane me rendesi ne percaktimin e prognozes te semurive bartes te ketyre neoplazive. Keta onkogene mund te evidencohen me analizen e DNA-s ne Southern Blot, me HIS dhe me PCR. Keshtu p.sh, analiza me PCR e BCR-ABL, jep nje diagnoze te sakte te leucemise mielloide kronike dhe ne ato raste, qe klinika dhe analiza konvencionale e kariotipit duken normale.

#### **Citometria statike dhe citometria me fluks.**

Jane dy teknika diagnostike kuantitative, qe ndihmojne ne studimin permbajtjes se DNA ne qelizat neoplazike (ploidia), te parametrave densitometrike, te parametrave morfonukleare dhe te cinetikes proliferative te qelizave neoplazike, pra analizohet kuota qelizore sipas fazave te ciklit, sidomos vleresohet permbatja e qelizave ne fazen S. Me keto metoda, mund te analizohen neoplazite solide te fiksuara ne formaline dhe te derdhura ne parafine, materiale neoplazike te fresketa dhe te ngrira, versamente pluerale dhe peritoneale, qe shoqerojne neoplazite; aspiratet nga limfonoduj dhe nga palca e kockave; qeliza qe eliminohen e grumbullohen ne lengjet te organizmit (urina, peshtyma, temthi).

Analiza e imazheve ne citometrine statike dhe ne citometrine me fluks, per shume neoplazi malinje ka konfirmuar nje ndervaresi midis permbajtjes anormale te DNA-s dhe prognozes se neoplazise. Ne rastet me permbajtje aneuploide te DNA, neoplazite dhe pse jane te njejtit fenotip, kane prognoze me te keqe se format diploide. DNA aneuploidia dhe fraksioni i qelizave ne fazen S  $> 20\%$ , tregojne rritje te aktivitetit proliferativ dhe agresivitet te larte te neoplazise.

#### **Markeret e neoplazive.**

Marker-et jane molekula neoplazike dhe tregues biokimike te pranise ne organizem te neoplazise. Ne praktiken klinike, marker-i i referohet nje molekule, qe identifikohet ne plazem, ose ne lengje te tjera te organizmit dhe qe perdoret si test per te konfirmuar diagnozen, por dhe per te vleresuar rezultatet e terapise te neoplazive malinje. Lista e marker-eve te identifikuara per neoplazite, rritet nga dita ne dite, por nje numur i vogel prej tyre i ka rezistuar kohes e ka vlera aplikative klinike, si p.sh grupi i antigeneve onkofetale.

*Antigeni karcinoembrional (CEA)*, normalisht prodhohet nga mbeturinat e indit embrional ne intestin, pankreas, melçi, por perpunohet dhe nga indet e disa neoplazive. Niveli serik i ketij antigeni, rritet ne 60 – 90 % te rasteve me karci-



noma kolorektale, ne 50 – 80 % me karcinoma te pankreasit, ne 25 – 50 % me karcinoma te ezofagut, stomakut e te gjenderrave te gjirit.

Matja e nivelit te CEA nuk shpreh specifitet dhe as sensibilitet, per te percaktuar ekzistencen e neoplazise, pasi e gjejme te shtuar dhe ne semundje si cirroza hepatiche, ne kolitin ulçeroz, ne semundjen e Crohn, ne hepatite etj, por dhe ne duhanxhinj. Pra CEA, nuk shpreh specifitetin dhe sensibilitetin e nevojshem, per diagnozen e hereshme te neoplazive, ndersa vleresimi paraoperator i CEA ka nje relacion me prognozen e te semurit, pasi shtimi i ketij antigeni eshte ne varesi me shtrirjen e neoplazise. Ne te semure me kancer te rektumit me antigenin CEA pozitiv, ne se vlerat e larta vazhdojne dhe pas heqies kirurgjikale te neoplazise, atehere ne keta te semure ekzistojne rezidua te neoplazise.

*Alfa-fetoproteina (AFP).* Perfaqeson nje glikoproteine, qe normalisht sintetizohet ne qesen viteline ne fazat e para te jetes intrauterine, si dhe ne melçi e ne traktin gastrointestinal. Rritja e nivelit plazmatik te AFP eshte specifike ne karcinomen hepatoqelizore dhe ne karcinomen me qeliza germinale e testikujve. Pas heqies kirurgjikale te karcinomes se testikujve, ulet niveli plazmatik i AFP.

Matja sistematike e nivelit plazmatik te AFP dhe te gonadotropines korionike humane, ne te semure, qe vuajne nga karcinoma me qeliza germinale te testikutit, si dhe e markerit CA125 per neoplazite e ovareve, japin informacion per ndjeshmerine ndaj terapise dhe per mundesine e recidivave. AFP eshte ne vlera te larta plazmatike dhe ne cirrozen hepatiche, ne hepatite toksike, ne hepatitet me natyre virale, ne rastet me vdekje intrauterine te fetusit etj.

*PSA dhe PSMA:* Prostat Specific Antigene (PSA) dhe Prostat Specific Antigene Membrana (PSMA), jane marker per diagnozen e neoplazive te prostates. Per te konfirmuar vlerat e ketij markeri ne ndjekjen e kancerit te prostates, po ekspozojme rezultatet e screening ne nje nga kantonet e Zvicres, qe çoj ne zbulimin e hershem dhe ne fazat fillestare te kancerit te prostates, duke ndikuar ne mjekimin ne kohe te semundjes, qe çoj ne ulje 35 % te vdekshmerine nga kjo neoplazi. Per kohe te gjate perdorej dhe matja e fosfatazes acide te prostates (PAP), izoenzime, qe kur rritet eshte marker per karcinomen e prostates, por per fat te keq, rritja e saj ka vlera klinike vetem ne rastet kur neoplazia e prostates eshte ne faza te avancuara.

*Marker te tjere.* Vitet e fundit, eshte shtuar interesi i perdorimit te marker-ve per identifikimin e formave mutante te geneve APC, p53 dhe RAS, qe jane te pranishem ne feçet e te semureve me karcinoma kolonorektale, apo identifikimi i p53 mutant dhe i geneve te hipermetiluar ne gelbazen e te semureve me kancer te mushkerive, identifikimi i p53 mutante ne urinen e te semureve me karcinoma te fshikes urinare etj. Keto perpjekje dhe pse aktualisht jane me perdorim te kufizuar, ne te ardhmen do te behen realitet ne klinike, do te kontribuojne ne zbulimin e hershem te neoplazive dhe ne kurimin e sherimin e subjekteve bartes te ketyre semundjeve.

Ne paragrafet e meparshem theksuam se mutacionet e linjave germinale te disa geneve onkosupresore si BRCA1, BRCA2 dhe te protoonkogenit RET, orientojne per rrezikun e zhvillimit te neoplazive dhe ne anetare te familjes te subjekteve, qe kane neoplazi me keto mutacione. Ne keto rrethana, duke aplikuar screening onkologjik ne pjestaret e familjeve te tyre, mund te identifikohen paraprakisht bartesit e ketyre mutacioneve, te cilet klinikisht nuk manifestojne neoplazi, por ne kete menyre, mund te nderhyhet ne parandalimin e lindjes dhe te zhvillimit te ketyre neoplazive.







## 9. SËMUNDJET ME SHKAQE MJEDISORE.

*“Universitetet, krahas detyrës për të paisur me dituri gjeneracionet e reja, përfshijnë në aktivitetin e tyre të gjithë shoqërinë, për t’i siguruar gjeneracioneve të ardhëshme edukim e formim, për të kontribuar në realizimin e ekuilibrave të mjedisit natyror me jetën”.*

Magna Charta Universitatum Europæarum  
Bolonja 1988

Komisioni European (CE-1973), e ka perkufizuar mjedisin: “bashkësia e elementeve natyrale, që me lidhjet dhe nderveprimet e tyre komplekse, ndertojnë kushtet e jetesës për njerezimin”.

Shoqëria njerezore jeton në ekuilibër me mjedisin natyror, duke krijuar raporte ndervaresie me ndikime të ndersjellta. Tendencat e prishjes të këtij ekuilibri jetik, lëndimi dhe demtimi i mjedisit natyror, ndikojnë mbi shëndetin dhe jetën e njerezimit, për çka sot ndotja progresive e mjedisit e ka sensibilizuar dhe e ka ndergjegjesuar opinionin publik, për të reaguar e vepruar në ruajtje dhe mbrojtje të natyrës e të komponenteve mjedisore, esencialisht të domozdoshëm, për të siguruar cilësi të jetes. Masat e adaptuara nga shëndetsia publike në dekadat e fundit, kanë çuar në ulje të niveleve të ndotjes të mjedisit, me synim që të arrihen standartet e cilësisë të atmosferës urbane e rurale.

Kompleksi i problemeve, që shtrihet mjedisi natyror sot, e ka revizionuar dhe zgjeruar fushën e veprimit dhe mënyrën e nderhyrjes të mjekësisë, duke përfshirë në trajtimin e sëmundjeve dhe ndikimin e kushteve mjedisore, stilin e jetes, gjendjen sociale të sëmurit dhe respektimin e të drejtave të tij, që mbrohen nga kushtetuta, nga legjislati dhe nga artikulli 11<sup>o</sup> i Kartës Sociale të Europës, ku mirëqenia shëndetësore theksohet dhe mbrohet si e drejtë themelore e njeriut.

Në protokollin e Kioto-s (1997) dhe konventën e Aarhus-it (1998), të drejtat e njeriut janë barasvlerësuar me të drejtat e mjedisit, si domozdoshmëri për të mbrojtur njeriun të jetojë në një mjedis të shëndetshëm, për çka zhvillimi i sotëm social-ekonomik duhet të plotësojë në mënyrë të qëndrueshme nevojat aktuale, pa kompromentuar kërkesat dhe nevojat e brezave pasardhës.

### 9. 1. NDOTJA E MJEDISIT

Ekuilibri i ndersjelljete njeri – mjedis, është i influencuar intensivisht nga progresi intensiv social-ekonomik dhe tekniko-shkencor i shoqërisë. Në shekullin e kaluar, aplikimi ekstensiv i teknologjive industriale, urbanizimi masiv dhe zhvillimi intensiv i bujqësisë, e kanë kompromentuar ekuilibrin me natyrën, duke çuar në ndotjen e atmosferës, në ndotjen e ujërave dhe të tokës, në lëndimin e shtresës së ozonit, me pasoja fillimin e ngrohjes globale dhe shkrirjen e akullnajave polare. Në lëndimin e mjedisit ka ndikuar dhe demtimi i biodiversitetit nga shfrytëzimi i ekzagjeruar nga njeriu i rezervave natyrore, i shprehur me humbjen, varferimin, ose degradimin e disa ekosistemeve, zhvillimin e erozionit ekologjik etj. Këto situata ashtu si krijimi i qendrave të mëdha urbane dhe intensifikimi i transportit automobilistik etj, janë këmbana alarmi për pasojat e rënda mbi mjedisin natyror dhe shoqërinë njerezore, që mbartin këto zhvillime ekspansive.

Aktualisht, studimet konfirmojnë se 25 % e problemeve të shëndetit të njeriut, janë me origjinë nga ndotja e mjedisit natyror, sidomos nga ndotjet e atmosferës dhe e ujit. Sot në botë, sëmundjet e lidhura me ujë të ndotur, vrasin një fëmijë çdo tetë sekonda dhe janë përgjegjës për 80 % të sëmundjeve dhe të shumicës së vdekjeve. Gjithashtu, ndotjet e rënda të ajrit në zonat urbane, nga derivatet që



rrjedhin nga djegia e karburanteve dhe nga rrezatimi fotokimik (hollimi i shtreses së ozonit), nga rrezatimi atomik, nga ndotjet e ujit të pijshëm me mbetjet teknologjike të industrisë kimike, përdorimi i plehrave kimike, i pesticideve, insekticideve dhe i herbicideve në bujqësi, kanë çuar në rritje të dukshme të incidencës së sëmundjeve e të neoplazive të aparatit të frymëmarrjes dhe të aparatit të tretjes në popullatat, që jetojnë në këto mjedise.

Ndërhyrja e njeriut e ka alteruar ekuilibrin hidrik me digat, me çpyllzimet masive të rreth 285 milion hektareve, me zjarret aksidentale e të qëllimshme etj. Reduktimi i pyjeve është shoqëruar me përmbajtje e shembje të terrenit dhe me tronditje të rreth 90 % të faunës së eger. Shirat acide, pakesimi 2 % i shtresës së ozonit (ritje 4 % të rrezeve ultraviolette, që arrijnë tokën), shtimi i nivelit të CO<sub>2</sub> në atmosferë në vlerat 9 %, ndotja e ajrit në nivele, që kërcenojnë shëndetin e banorëve dhe katastrofat nukleare (Chernobyl 1986), kanë krijuar probleme të rënda për planetin dhe për shoqëritë njerëzore.

Kësaj gjendje i mbishtohet dhe fakti, se në 30 vitet e ardhshme, popullata e botes do të rritet dhe me 3 miliard banorë të tjerë, që do të kërkojnë zgjerim të urbanizimit, dyfishim të banesave, të shërbimeve, të shfrytëzimit të lendeve të para, hapjen e vendeve të reja pune, shtim të prodhimeve bujqësore e blegtorale.

Këto situata ekologjike kanë ndikuar, që mjedisi i ndotur, sot të konsiderohet faktor rrezikues dhe me ndikim në mekanizmat etiopatogenetike të shumë sëmundjeve që prekin njeriun. Ndotja e mjedisit është shqetësuese dhe për efektin që ka në zhvillimin e keqformimeve të lindura, sidomos të një numeri të madh raste, që janë të papajtueshme me jetën.

### **9. 1. 1. Ndotja e ajrit dhe pasojat për shëndetin.**

Ndotja e ajrit atmosferik është me ndikim mbi shëndetin publik, madje është faktori kryesor rrezikues i shëndetit me origjinë mjedisore në vendet e industrializuara, ku manifestohet me rritje të sëmundshmërisë dhe të vdekshmërisë të popullatës të ekspozuar nga veprimi i lendeve ndotëse.

Në qendrat e mëdha urbane, ndotja e mjedisit, sot është bërë preokupante nga shtimi i lendeve ndotëse në formë gazi, të aerosoleve dhe pluhurave të prodhuara nga djegia, nga flakja në atmosfere të tynrave, gazrave e pluhurave; nga nënprodhimet e çliruara nga djegia e karburanteve nga automjetet; impiantet e ngrohjes (sidomos termocentralet me qymyr), nga impiantet industriale, furrat e gizes dhe të çelikut, fabrikat e çimentos, uzinat kimike e ato të prodhimit të plehrave kimike, pra nga çdo proces djegie lëndesh të para dhe të përpunimit teknologjik, por edhe nga derdhja dhe depozitimi i mbetjeve të fundit industriale. Këtyre ndotësve u shtohen dhe tynrat e aerosolet me origjinë vullkanike, detare e biologjike si dhe sporet, bakteriet, viruset e polenet që qarkullojnë me ajrin në atmosferë. Disa lende si metalet dhe hidrokarburet, bashkohen në formë mikrograulash me pluhura e polene e së bashku krijojnë një përzierje komplekse, që shpërndahet në aerosolin atmosferik. Spostimet e ajrit, i levizin këto përzierje së bashku me pluhurat e kësaj shpërndajnë sasira të mëdha ndotësish, që arrijnë të depertojnë në aparatet respirator, të depozitohen në lekure, në sy dhe kur ndosin ujë dhe ushqimet, arrijnë në traktin tretës të njeriut.

Monitorizimi i ndotësve atmosferik dhe studimet epidemiologjike, kanë provuar, se pluhurat e imët, që qëndrojnë pezull në atmosferë, ndërhyjnë në genezën e shumë sëmundjeve, që dëmtojnë shëndetin e popullatës, madje kanë rëndësi të veçantë jo vetëm si ndotës në vetvete, por dhe si tregues integrativ i nivelit të ndotjes të makromjedisit dhe sidomos të ajrit që respirojmë.



Smogu i madh i Londres me 1952, qe provokoj 4000 raste vdekjeje ne nje jave mbi nivelin e zakonshem te vdekshmerise, beri qe ne Europe te lindin e te zhvillohen politikat e kontrollit dhe te mbrojtjes se atmosferes. Kesisoj, ne vitet '60 - '70, vendet e zhvilluara adaptuan masat e kontrollit te atmosferes, per te evituar rreziqet e ketij karakteri. Studimi i ndervaresise te ndotjes atmosferike me vdekshmerine ne afat te shkurter, qe u krye ne vitet '80 ne Londer, Lion, Marsej e Athine, tregoj se nuk ekziston nje prag ndotje pa efekte dhe konfirmoj se ndotja atmosferike ushtron ndikime te shpejta, por dhe ne afate te largeta mbi popullaten.

#### **Pluhurat e inët që rrinë pezull në atmosferë.**

Ne atmosfere jane te pranishme pjeseza solide (pluhura) dhe likuide (aero-sole), te cilat nen efektin e spostimeve te rrymave te ajrit te troposferes, shperndahen ne te gjithë anet, duke levizur se bashku me pluhurat edhe sasi te medha ndotësish. Fraksionet me te rrezikshem te pluhurave atmosferike jane ato me permasa nen 2,5  $\mu$ , pasi arrijne te depertojne lehtesisht ne alveolat e mushkerive. Ne shume qytete europiane dhe ne USA, i kushtohet vemendje pikerisht monitorimit te pluhurave PM 2.5 dhe PM 10, pasi ato jane te perziera me kripra inorganike, me metale, me benzopiren e benzoantracen, te prodhuara nga djegia e karburanteve, ashtu si perzihen me substanca organike dhe me materiale biologjike si bakterie dhe me viruse.

Pluhurat PM 10, perfagesojne rreth 60 % te pluhurave totale, qe qendrojne pezull ne atmosfere. Legjislacioni aktual i shume shteteve europiane parashikon si kufi te perqendrimit te pluhurave atmosferike ne nivelet 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , por Komisioni European ka kerkuar, qe deri ne vitin 2010, ky nivel te zbresi nen 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Ky objektiv ambicioz synon te shmangi efektin demtues, qe ushtron mbi shendetin e njeriut rritja ne atmosfere e ketyre pluhurave. Niveli atmosferik i pranime te PM 10, eshte kriter per te vleresuar shkallen e ndotjes te ajrit ne nje qender banimi, qe dikton dhe ndalimin e trafikut ne qytetet e medha, sidomos kur vlerat e ndotjes arrijne vlera te larta mbi 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dhe qe vazhdojne te qendrojne ne keto nivele per 7 dite me radhe.

Pluhurat PM 2,5, dhe pse ne perqendrimet me te reduktuara, jane me te rrezikshmet, sepse penetrojne lehtesisht ne mushkeri. Efekti toksik i tyre lidhet me pranine e substancave kimike te bashkuara me vete grimcat, qe kur arrijne ne rruget e frymemarrjes, provokojne ngushtim te bronkeve, shkaktojne alergji, iritojne direkt mukozen respiratore, krijojne stress oksidativ qelizor; perberesit e tyre metalik ose kinonik, shkaktojne oksidativ te membranave qelizore, te shoqeruar me rritje te permeabilitetit dhe nxitje te elementeve inflamatore qelizore (leukocite, limfocite, makrofage), çlirojne citokina, veprojne ne zberthimin e acidit arikidonik dhe çlirimin e endotelina-1, qe jane substanca potente vazongushtuese. Keto pasoja, shprehen me efekte dhe ne aparatin kardiovaskular, sepse rrisin viskozitetin e gjakut, rrisin fibrinogenin plazmatik, shtojne perqendrimet e CO<sub>2</sub>, qe çon ne formim te karboksihemoglobines etj.

Rritja e perqendrimeve te PM10 dhe e CO ne atmosfere, kane ndikime mbi shendetin e popullaten, duke u shprehur me shtim nga 2, 4 - 4 % te shtrimeve ne spitale per patologji kardiovaskulare e pulmonare. Rritja e semundshmerise dhe e vdekshmerise te lidhura me rritjen e ndotjes te atmosferes nga pluhurat qe qendrojne pezull, nga fraksione te dendura pluhuri PM 2,5 e PM 10, si dhe nga SO<sub>2</sub> e CO, tashme jane studiuar e dokumentuar mire, ndersa vetem disa studime arrijne te akuzojne ndikimin e NO<sub>2</sub>, dhe te O<sub>3</sub>. Efekti demtues i ketyre lendeve ndotese percaktohet nga disa rrethana:



*Tretshmeria ne uje:* Aftesia per t'u tretur ne uje e disa prej ketyre ndotesve si p.sh bioksidi sulfuror ( $\text{SO}_2$ ), qe tretet lehtesisht ne sekrecionet e vijave te sipërme te frymemarrjes, por kur bronket jane te pa demtuara, funksioni lavazh i tyre i pengon qe bioksidi sulfuror te zbresi ne rrugët e poshteme te frymemarrjes.

*Permasat e pluhurave dhe anatomia e vijave respiratore:* Grimcat e vogla me dimensione 5 – 10  $\mu$  nuk arrijne ne alveolat pulmonare, ndersa ato me permasa nen 0,5  $\mu$  reagojne si gaz, duke hyre dhe duke dale nga alveolat, pa u depozituar. Me te rrezikeshme dhe demtuese jane grimcat me permasa nga 1 ne 5  $\mu$  (kryesisht PM 2.5  $\mu$ ), qe ndalohen ne bifurkacionin e bronkeve, madje arrijne ne thellesi deri ne alveolat, ku krijojne lendime te epitelit alveolar.

*Pergendrimi dhe reaktiviteti kimik:* Eshte provuar se pergendrime te ulta p.sh te  $\text{SO}_2$  (< 0,1 ppm) provokon vetëm iritim te mukozave dhe te konjuktives te syve, ndersa pergendrime > 20 ppm, prishin funksionin pastrues mukociliar te epitelit bronkial dhe shkaktojne edeme te mushkerive.

*Kohegjatja e ekspozimit:* Sa me shume zgjat koha e ekspozimit ndaj ndotesit, aq me konsistente eshte pergendrimi i tyre ne organizem, sidomos kur subjektet i nenshtrohen ekspozimit profesional si ndodh p.sh me pneumokoniozat. Nuk duhet harruar se, mezatarisht 50 % te kohes njeriu e kalon ne shtepi, megjithate dhe ne kete mjedis jane te pranishme lendet ndotese si formaldehida, e perdorur si izolues, e cila mund te shkaktoje reaksione alergjike; radoni e derivatet e tij, qe njihen si shkak te kancerit pulmonar; gazet  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}$ , qe prodhohen nga stufat me gaz dhe qe behen shkak per iritim dhe aparatit te frymemarrjes, madje  $\text{CO}$  behet shkak helmimesh me pasoja te renda.

*Prishja e funksionit pastrues te mukozes respiratore:* Ulja e aftesive mbrojtëse, si dhe prishja e funksionit pastrues te qelizave epiteliale te mukozes respiratore, ne disa semundje te aparatit bronkopulmonar si emfizemen pulmonare, bronkitet kronike ose fibroza kistike, ulin aftesine pastruese te mukozes dhe ndikojne ne grumbullimin e tepruar te lendeve ndotese demtuese ne pulmone.

### 9. 1. 2. Tymi i duhanit.

Kane kaluar mbi pesë shekuj, nga koha kur duhanin e sollen ne Europe si trofe, nga kontinenti i porsa zbuluar dhe ende ky agjent demtues, po vazhdon te mundoje njerëzimin. Ajo tufe e vogel gjethesh te thata tabako, ndoqi te gjitha rrugët e rritjes e te perhapjes dhe kesisoj joshi e magjepsi njeri pas tjetrit dhe dite pas dite njerezit, aq sa sot e ka pushtuar te gjithë boten dhe tabagismi eshte shnderruar ne nje epidemi enorme sociale, eshte bere nje e keqe e globalizuar. Sot, duhani eshte e vetmia droge e lehte me perdorim te lejuar. Fuqia pushtuese e duhanit, ose me mire e tymit nga djegia e duhanit, lidhet me dependencen farmakologjike dhe psikologjike qe krijon nikotina, por problemi shqetesues nuk qendron vetem te ky perberes, por dhe ne dëmet, qe shkaktojne rreth 5000 prodhime toksike aktive (shume prej tyre me efekt kancerogen), qe çlirohen kur digjet duhani i cigares, i puros dhe duhani i grire ne pipë.

Sipas OBSH, tymi i duhanit eshte shkak i vdekjeve te evitueshme ne bote, eshte faktori kryesor ndermjet agjenteve ndotes te ajrit dhe faktori rrezikues me i shpeshte, qe çon ne zhvillimin e shume patologjive, shpesh kronike e invalidizuese, por dhe shkaktar i neoplazive. Jo vetem kaq, por dhe tymi pasiv qe grumbullohet nga pirja e duhanit, eshte ndotesi i mjediseve te mbyllura, me pasoja per shendetin si te vete duhanxhinjeve, ashtu dhe te personave qe nuk pine duhanin, ne veçanti eshte i rrezikshem per femijet e vegjel. Permasat e perhapjes te pirjes se duhanit ne bote jane preokupante. Rreth 35 % e popullates boterore jane duhanxhinj, nder te cilet 80 % jane meshkuj dhe 20 % femra. Rreth 50 % e du-



hanxhinjeve te “rregullt” vdesin nga semundjet e lidhura me duhanin. Nga perhapja dhe nga demet qe krijon, duhani konsiderohet shkak i dyte madhor i vdekjeve ne bote, duke u bere pergjegjes i rreth 5 milion vdekjeve ne nje vit, ose i 14 000 vdekjeve ne dite.

Ne tymin e çliruar nga djegia e duhanit, ne morine e lendeve perberese qe e formojne, çlirohen edhe mbi 70 lende me efekte kancerogene ne rruget e frymëmarrjes e ne organe te tjera, si dhe mijra lende te tjera me efekte toksike e irituese, qe lendojne organizmin e njeriut duke provokuar nje mori semundjesh.

Efektet dëmtoese te disa prej lendeve kryesore, qe çlirohen nga djegia e duhanit:

- katrani .....	kancerogene
- hidrokarburet aromatike policiklike.....	kancerogene
- nitrosamina .....	kancerogene
- nikotina .....	stimulum, depresion ganglionar, nxit kancerin
- monoksidi i karbonit .....	veprim toksik, ul oksigjenimin e gjakut
- formaldehidi .....	dëmton ciliet dhe iriton mukozen respiratore
- radikalet e lira (ne sasi te medha $10^{15}$ ) .....	dëmtime qelizore, ndikim kancerogen
- arseniku dhe derivatet e cianureve .....	veprim toksik
- polonium, kadmium .....	lende radioaktive me rol ne kancerogeneze
- metanol, butanol .....	efekt toksik ne qelizat e epitelit bronkial
- acetoni .....	efekt toksik ne qelizat e epitelit bronkial
- amoniaku .....	efekt toksik ne qelizat e epitelit bronkial
- pluhurat e imet (PM <sub>2.5</sub> ) .....	marrin pjese ne kancerogeneze
- plumbi, acidi sulfurik, DDT etj .....	veprim iritant, toksik dhe me rol ne kancerogeneza e epitelit te vijave respiratore.

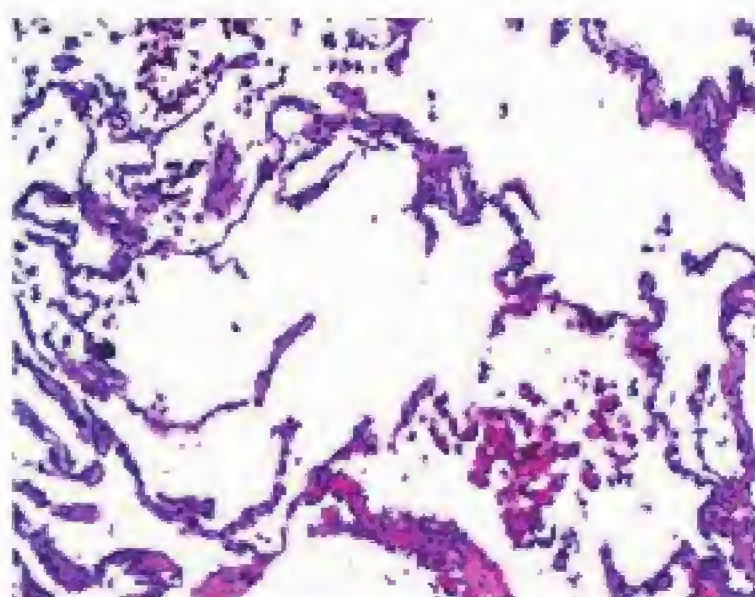


Fig. 9. 1. Emfizema pulmonare e duhanxhiut.

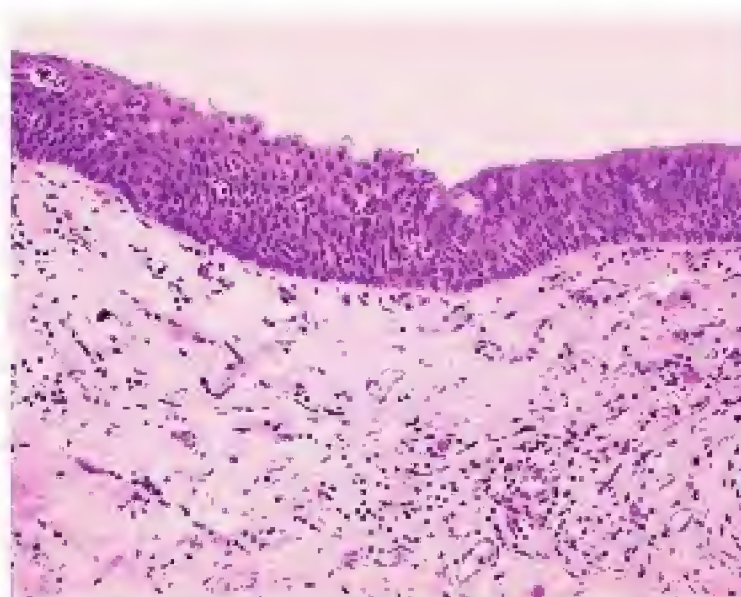


Fig. 9. 2. Metaplazi skuamoze e epitelit laringeal.

Nder semundjet me komune dhe problematike te lidhura me pirjen e duhanit jane: emfizema pulmonare (Fig 9. 1), bronkiti kronik, metaplazia skuamoze e epitelit te rrugeve respiratore (Fig. 9.2), neoplazite bronkopulmonare dhe ateroskleroza.

Grupi i lendeve irituese, qe çlirohet nga djegia e duhanit, e lendon mukozen trakeobronkial, ku zhvillon inflamacion te mukozes, shton sekrecionet e mukusit (bronkiti); nxit procesin e leukocitozes lokale, qe shprehet me prodhim te enzimës elastaza, e cila shkatërron fibrat elastike te septit interalveolar dhe zhvillon emfizemen; ndikon direkt ne çlirimin e citokinave, sidomos te interleukinave, qe jane mediatorët kryesor te lezioneve inflamatore, ndersa pluhurat e imët, pasi arrijne alveolen depozitojne lendet bashkeshoqerues (irituese, toksike, bakterie, viruse, kancerogene etj), qe provokojne nga nje iritim te thjeshte, dhedëmtime inflamatore (bronkopneumoni) deri ne neoplazi. Vitet e fundit jane studiuar dhe efektet e katramit, te hidrokarbureve policiklike aromatike, te nitrosamines, te



cilat nderhyjne ne kancerogenezen bronkopulmonare, madje konfirmohet se mbi 90 % e karcinomave pulmonare lidhen me pirjen e duhanit.

Prania ne perqendrim te larta i CO ne tymin e duhanit te thithur, ndikon ne zhvillimin e ateriosklerozes dhe te nderlikimeve madhore te saj, qe jane infarkti i miokardit dhe insulti cerebral. Ne zhvillimin e ketyre patologjive implikohen nje mori faktoresh, ndermjet tyre, ato te lidhura me duhanin jane me evidentet si demtimi i toksik i qelizes endoteliale nga CO, rritja e aftesise agreguese te trombociteve, ulja e oksigjenimit te indeve nga rritja e perqendrimit te karboksihemoglobines dhe methemoglobines ne gjakun qarkullues etj.

Kerkimet shkencore dhe studimet epidemiologjike kane vertetuar se dhe tymi pasiv i duhanit, i grumbulluar ne mjediset e mbyllura, eshte demtues sa dhe vete pirja e duhanit, madje tymi pasiv ka ndikuar ne rritjen 1,5 - 3 here te incidences te kancerit bronkopulmonar. Nga tymi pasiv vujane femijet e vegjel, qe pesojne semundje bronkopulmonare (bronkite akute, bronkopneumoni), bejne recidiva te bronkiteve, si dhe zhvillojne astmen bronkiale.

Aktiviteti i shumformesh i hidrokarbureve aromatike te qliruar nga djegia e duhanit, lidhet me dizekuilibrin midis produkteve aktive me ato inaktive, qe rrjedhin nga metabolizimi i tyre dhe qe mbylten me formimin e produkteve perfundimtare reaktive te quajtura "kancerogenet terminale", si epoksidi i hidrodiolit, qe lidhet me pozicionet nukleofile te DNA, te RNA dhe te proteinave te tjera te qelizes te goditur. Metabolizimi i hidrokarbureve aromatike policiklike kontrollohet nga geni P-450, CYP1A1. Rezulton se 10 % e popullates se pergjitheshme permban nje forme teper induktive te kesaj enzime dhe keta subjekte jane te rrezikuara te zhvillojne karcinoma te mushkerive. Ne menyre te vecante subjektet me genotipin CYP1A1 qe jane duhanixhinj, pesojne me shpesh karcinoma te mushkerive, ne krahasim me subjektet qe nuk pijn duhan. Dhe enzima glutathion-S-transferaza, qe dezintoksikon hidrokarburet policiklike aromatike, rezulton se eshte polimorfe ne rreth 50 % te popullates, ku ky lokus eshte i rrenuar dhe ne rast se subjekti eshte duhanxhi, rrezikon te zhvilloje kancere te mushkerive dhe te veshikes urinare.

### 9. 1. 3. Pneumokoniozat.

Me emertimin pneumokonioza, fillimisht u perkufizua nje grup reaksionesh joneoplazike te mushkerive, te lidhura me respirimin e pluhurave minerale ne mjediset e punes, qe shkakton demtime intersteciale pulmonare. Me pas termi u zgjerua, duke perfshire edhe semundjet e shkaktuara nga grimca jo minerale (organike, inorganike), madje dhe patologji te provokuara nga tymra kimike.

Nder semundjet me origjine nga pluhurat minerale me ekspozimi profesional, te lidhur me vendin e punes, renditen kater format me komune te shkaktuara nga qymyri, silici, azbesti dhe berili. Reaksioni bronkopulmonar nga pluhurat minerale varet nga nje mori faktoresh si permasat e grimcave, forma, tretshmeria ne lengjet organike, reaktiviteti i tyre me indet dhe nga bashkeshoqerimi me lende te tjera, qe ushtrojne efekte demtuese mbi sistemin bronkopulmonar (Fig. 9.3).

Pluhuri i qymyrit eshte relativisht inert, per cka duhet nje sasi e madhe grimcash karbone te depozitohen ne pulmone, qe semundja te manifestohet klinikisht. Dihet se dhe tymi i duhanit ka permbajtje qymyri, qe pasi depozitohet ne septet interalveolare, zhvillon antrakozen segmentare pulmonare, por klinikisht nuk manifeston shenja, ne ndryshim nga rasti i punetoreve ne minierat e qymyrit, ku inspirimi i sasive te medha te pluhurave te karbonit, çon ne zhvillimin e pneumokoniozes me gjithe simptomatologjine klinike dhe me pasojat. Ne ndryshim nga pluhuri i qymyrit, grimecat e silicit, te azbestit dhe berilit, jane lende me reaktive,



per çka provokojne fibrozë pulmonare te shprehur me simptomatologji klinike dramatike. Shumica me e madhe e pluhurave te inspiru-ar mbetet peng ne mukusin trakeobronkial dhe eleminohet shpejt nga levizjet ciliare, ndersa disa nga pluhurat kapen dhe gelltiten nga makrofaget. Gjate ketij procesi, grimcat më reaktive veprojne ne aktivizimin e makrofageve, te cilet çlirojne mediatorët, qe implikohen ne pergjigjen inflamatorë dhe ne proliferimin fibroblastik, nder te cilet mund te rendisim:

- radikalet e lira te oksigjenit dhe proteazat,
- leukotrienet-B<sub>4</sub>, interleukina 8, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , interleukina 6, qe therrasin dhe aktivizojne qelizat inflamatorë;
- citokinat Il-1, fibronektina, TNF- $\alpha$ , PDGF, IGF-1 (faktori-1 i rritjes i ngjashem me insulinën), qe nxisin fibrogenezen.

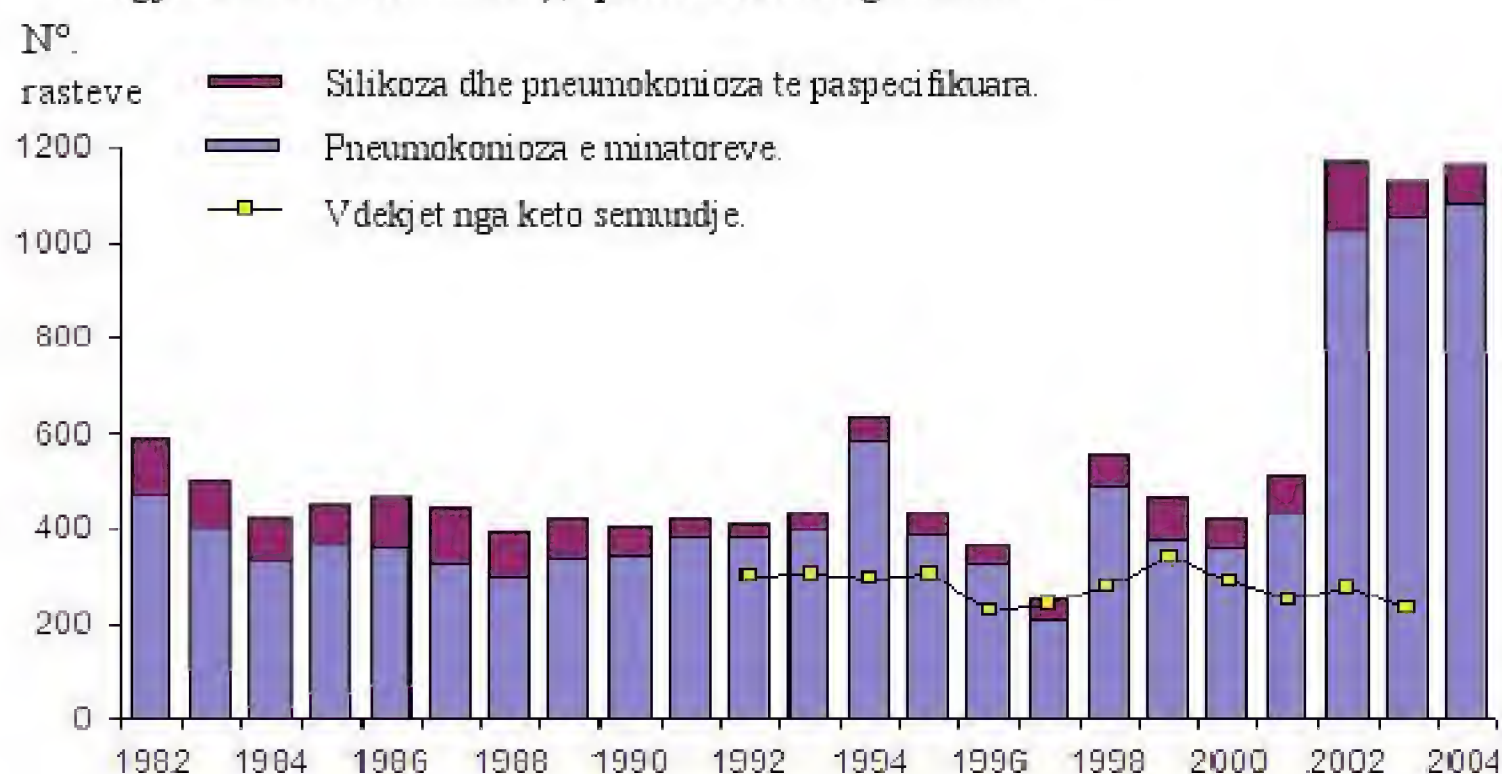


Fig. 9. 3. Diagrama e incidences te pneumokonioses te minatoreve dhe e silikozes. Vdekshmeria nga keto semundje ne popullaten e zonave me miniera te nxjerrjes se qymyrit ne USA (te dhena te vitit 2005).

Disa nga grimcat e pluhurave mund te kapercejne barrierat natyrale dhe te arrijne ne zonat nenepiteliale, ose te kapen nga qelizat epiteliare, te cilat i transferon ne intersticiun, ku gelltiten nga fibroblastet dhe makrofaget intersticial, duke nxitur reaksione inflamatorë. Grimcat, qe ndodhen ne brendesi te makrofagut, udhetojne se bashku me ate dhe nepermjet eneve limfatike arrijne limfonodet, ku nxisin nje pergjigje immune ndaj vete ketyre perberesve, ose ndaj proteinave te modifikuara prej ketyre grimcave, duke çuar ne rritje, ne thellim dhe ne zgjerim te demtimeve inflamatorë produktive.

#### **Pneumokonioza e minatorëve, që punojnë në nxjerrjen e qymyrit.**

Eshte semundje me spekter te gjere demtimesh polmonare, qe prek puntoret e minierave te nxjerrjes se qymyrit, ku paraqitet ne disa forma klinikomorfologjike

- *antrakoza asimptomatike*, ku grimcat e karbonit grumbullohen ne septet interalveolare, por pa shenja reaksioni qelizor;
- *pneumokonioza e thjeshte e minatoreve te qymyrit*, e karakterizuar me grumbullim te makrofageve e lendim te septeve interalveolare, qe shprehet me shenja te lehta klinike, madje i semuri nuk ka disfunksione pulmonar;
- *pneumokonioza e nderlikuar ose fibroze masive progresive (FMP)*, me demtime te indit pulmonar dhe kompromentimin e funksioneve pulmonare (Fig. 9. 4);
- *sindroma e Caplan*, qe perfaqeson bashkekzistencen e pneumokoniozes me artritin rheumatoid.



Mekanizmat patogenetike të pneumokoniozes të minatoreve të qymyrit, nuk janë ende plotësisht të qarta, p.sh. perse forma e thjeshtë progreson në formën e nderlikuar dhe anasjelltas. Është hipotizuar se prania e grimcave të silicit mund të sillet si faktor ndotës shtesë i pluhurave të karbonit dhe se bashku të zhvillojnë demtimet, por ky mekanizëm nuk mjafton të spiegojë kompleksin e ndërveprimit me perberes të tjere, të pranishëm në pluhurat e qymyrit.

Kuadri morfologjik i pneumokoniozave është shumë formesh dhe ndryshon në varësi të shprehjes kliniko-morfologjike të sëmundjes. Në vazhdim po përshkruajmë disa prej formave më tipike.

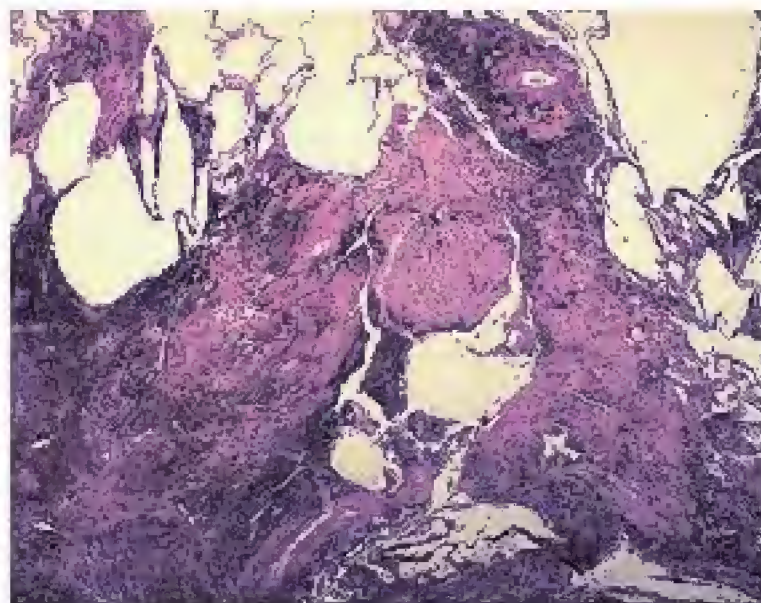


Fig. 9. 4. Pneumokonioza e mushkerise

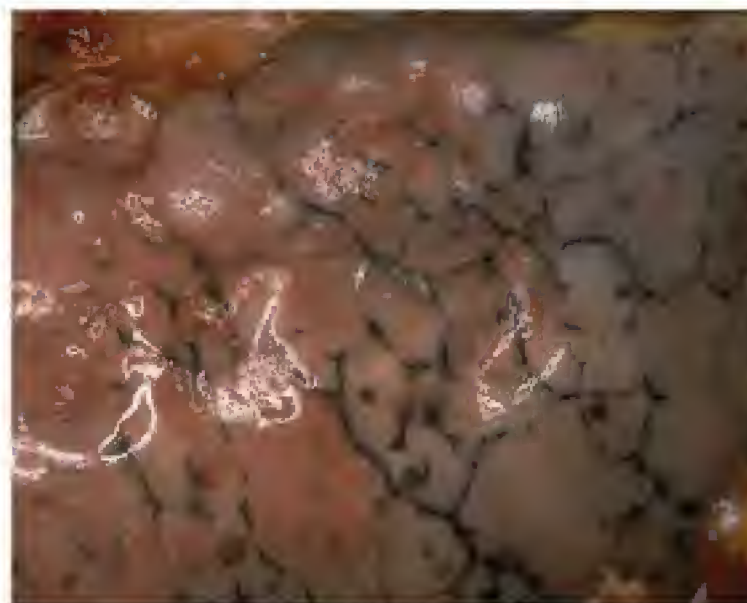


Fig. 9. 5. Antrakoza e mushkerise.

**Antrakoza pulmonare**, është demtimi pulmonar më i shpeshtë i popullatës komune, që prek banorët e qyteteve me nivel të lartë ndotje të atmosferës, si dhe duhanxhinjtë. Në veçanti njihet si demtim serioz në minatorët, që punojnë në minierat për nxjerrjen e qymyrit. Grimcat e ineta të karbonit të pranishme masivisht në pluhurat e ajrit të inspiruar, gëlltiten nga makrofaget alveolar dhe ato intersticial dhe me pas depozitohen e shtohen progresivisht në indin bashkelidhës për gjatë enëve limfatike, madje qarkullojnë në vazat limfatike nënpleurale deri sa arrijnë limfonodet hiliar dhe ato peribronkial. Këto depozita intersticialet të grimcave të karbonit, të emërtuar dhe pigmenti antracit, krijojnë në një vizatim në trajtë kordonsh elegant ngjyrë të zeze, që ndjek trajektoren e strukturave stromale nën pleur dhe të enëve limfatike (Fig. 9. 5). Në limfonoduj, depozitat e qymyrit krijojnë pamjen e njollave të gjera të zeza të pulpes.

**Pneumokonioza e thjeshtë e minatoreve të qymyrit**, manifestohet me njollat e zeza, nga një here dhe me prani nodujsh karboni në indin pulmonar. Njollat e zeza shprehin praninë e grimcave të karbonit në brendësi të citoplazmës të makrofageve, që grumbullohen në intersticin pulmonar, ndërsa nodujt antrakoz formohen nga grumbullimi i makrofageve, që përmbajnë depo masive të karbonit, si dhe nga proliferimi fibroblastik e prania e shtuar e fibrave kolagene, ndërmjet të cilave depozitohen dhe grimca karboni. Këto demtime shfaqen vetëm në lobet superiore dhe në segmentet superiore të lobeve të poshteme pulmonare, ku kanë vendosje tipike rreth bronkiolave, të shoqëruara me emfizema kompensatore të tipit centrolobular.

**Pneumokonioza e nderlikuar, ose fibroza masive progressive**. Është vazhdim i formës së lehtë dhe kërkon shumë vite për t'u manifestuar me kuadrin e plote morfoklinik. Substrati morfologjikisht, shprehet me proliferim fibroblastik intensiv, me prani cikatriceve të shumta, të shtrira, konfluente, deformuese, me ngjyrë të zeze, që arrijnë permasa nga 2 deri 10 cm. Në perberje të cikatriceve marrin pjesë fibra të dendura kolagene, që i zgjerojnë dhe i deformojnë septet



interalveolare, të cilat janë të imprenjuara nga grimca të imeta e të shumta karboni (Fig. 9. 4). Shpesh, në qender të këtyre lezioneve, shfaqen vatra nekroze iskemike.

**Sindroma e Caplan.** Perfaqeson një sëmundje të shprehur me bashkëekzistencë të pneumokoniozës me artritin reumatoid, që çojnë në zhvillimin e demtimeve nodulare në mushkëri, të karakterizuara me progresim të shpejtë.

Ashtu si nyja autoktone reumatoidë dhe nyja në sindromën Caplan, përmban nekroze fibrinoide të rrethuar nga fibroblaste, limfocite, makrofage dhe fibra të shumta kolagene.

#### **Silikoza.**

Është sëmundje pulmonare kronike, e shkaktuar nga inhalimi i kristaleve të dioksidit të silicit, që me kalimin e kohës, çon në zhvillimin e pneumokoniozës fibrozante, kronike, nodulare. Silikoza është sëmundje profesionale, që ndeshet shpesh në puntoret e industrisë së qelqit, të porcelanit e të metalurgjisë, që përpunojnë materiale me përmbajtje të lartë kriprash të silicit, si dhe në puntoret e minierave e të karrierave të kuarcit.

Pas disa dekada ekspozimi ambiental, sëmundja manifestohet në mënyrë tërëzore me shenjat e një pneumokonioze fibrohialine e nodulare, me ecje progresive e të ngadalte dhe pa ndërprerje ekspozimi ndaj shkaktarit. Nga ekspozimi intensiv ndaj bioksidit të silicit, mund të zhvillohet forma akute e silikozës, e karakterizuar me grumbullimin masiv në alveolat pulmonare të një materiali të lengshëm lipoproteinik (proteinoza pulmonare), i cili rrjedh nga çlirimi i surfaktantit nga qelizat epiteliiale alveolare, të stimuluar nga pluhurat me përmbajtje silici. Këto rrethana nënshtrijnë proliferimin fibroblastik dhe zhvillimin e fibrozës.

Silici ndeshet në mjedis në formën amorfe dhe në formën kristaline (kuarci, kristobalite, tridimite), madje këto të fundit janë biologjikisht më aktive, në mënyrë të veçantë kuarci, që ka një aktivitet të dukshëm fibrogenik. Pjesa më e madhe e silicit, kombinohet me oksigjenin dhe me elemente të tjera për të formuar silikatet dhe kur pluhurat e tyre arrijnë alveolat, provokojnë pneumokoniozën. Forma amorfe e silicit dhe pse më pak aktive se forma kristaline, kur ndodhet në mjedisin e jashtëm në sasi të mëdha dhe subjektet e inspirojnë për kohë të gjata, shkakton demtime pulmonare, si ndodh me talkun, me mika dhe vermikulitin, të cilët janë shkaktarë të pneumokoniozave.

Në mjediset e ndotura me silic, gjatë inhalacionit, grimcat e kuarcit me permasa  $< 5 \mu$ , arrijnë zonat terminale të vijave respiratore, madje grimcat me permasa  $1 \mu$ , pa depozitohen në alveola, nënshtrijnë grumbullimin e makrofageve e të limfociteve, si në hapsirën alveolare dhe në intersticium. Makrofaget ndikojnë të çlirohen faktorët, që nënshtrijnë proliferimin e fibroblasteve, për pasojë çojnë në prodhimin e shtuar të fibrave kolagene dhe në zhvillimin e fibrozës fillimisht në septet interalveolare e më pas në brendësi të hapsirës alveolare. Demtimet e silikozës shfaqen në lobet e sipërme të mushkërive, ku shprehen me formim nyjesh fibrosklerohialine, që kanë përmbajtje të paket qelizore.

**Morfologjia:** Makroskopikisht, silikoza perfaqësohet me prani në pulmone të nyjeve të vogla, të zbehta ose të nxira, kur në ajrin e inspiruar janë të pranishme dhe pluhurat e qymyrit. Me progresimin e sëmundjes, nyjet konfluojnë ndërmjet tyre dhe pa pesojnë proliferim fibroblastik, shndërrohen në cikatrice fibrosklerohialine të gjera, që përmbajnë në brendësi kristale të silicit, që behen të dukshme në ekzaminime me mikroskop me dritë të polarizuar. Ndonjë prej këtyre nyjeve mund të pesojë zbutje iskemike ose inflamatore qendrore, madje dhe të zbrazi përmbajtjen, duke formuar kavitete. Indi pulmonar rreth këtyre nyjeve dhe rreth fibrozës peson emfizem kompensator, shpesh e avancuar, aq sa makro-



skopikisht krijon pamjen e hojeve te bletes. Dementimet fibrosklerohialine mund te ndeshen dhe ne limfonodet hiliare dhe ne pleur, ku behen me te dukeshme deformimet, qe peson parenkima pulmonare. Nyjet fibrotike ne limfonode, shoqerohen me depozitim e kriprave te kalciumit, qe marrin formen e strieve kalcike, duke krijuar imazhin radiologjik te levozhges se vezes. Kur keto demtime progresojne, atehere perfundojne me fibroze musive te mushkerive.

Mikroskopikisht, demtimet nyjore ndertohen me shtresa koncentrike fibrash te dendura kolageni te hialinizuara, te rrethuara nje kapsul kompakte (Fig.9. 6). Ekzaminimi i seksioneve indore ne mikroskop me drite te polarizuar, ndihmon te zbulohen kristale birifrangjente te silicit, te shperndara ne strukturat e nodusit.

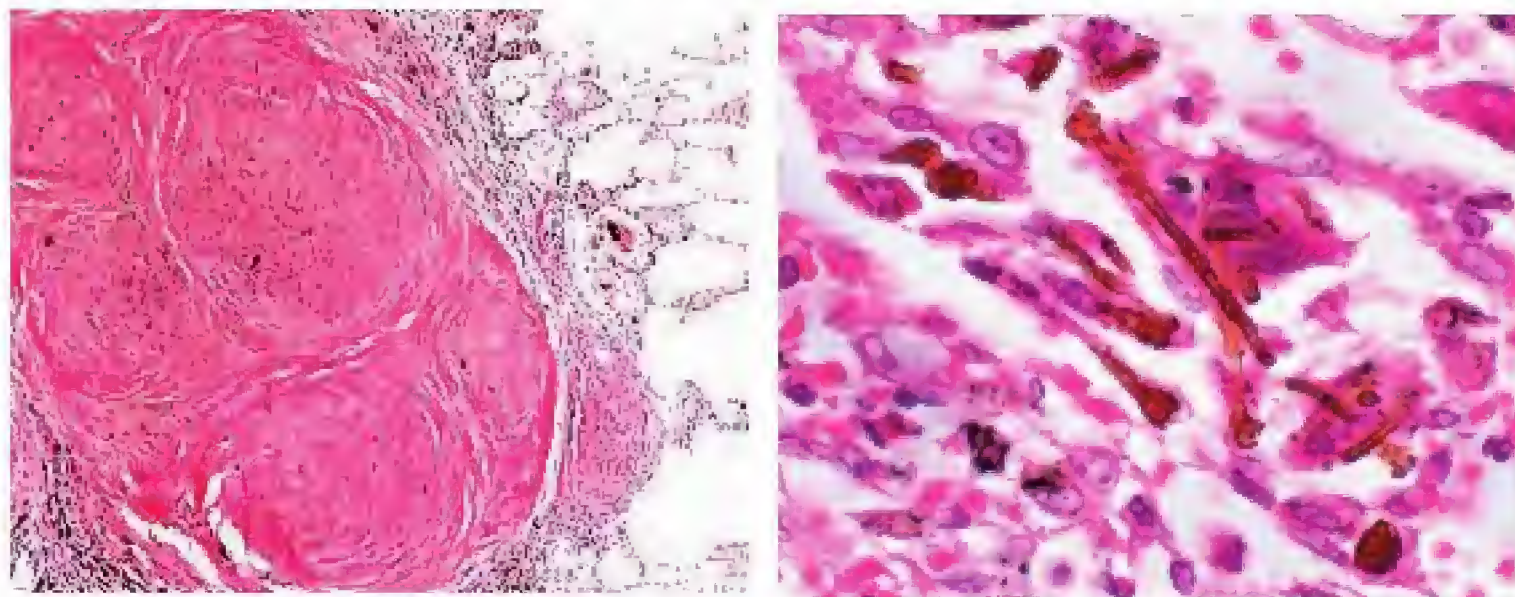


Fig. 9. 6. Nyje fibrohialine nga silici ne pulmone . Fig. 9. 7. Depozita te fibres azbestit ne pulmone.

### **Azbestoza.**

Azbesti ben pjese ne familjen e silikateve hidrate kristaline, me gjeometri fibroze. Per shume dekada u perdorur gjeresisht si material izolues per ajrin dhe ujin e si lende e pare ne prodhimin e pllakave te eternitit, qe perdoreshin ne ndertimin e banesave, rrethana keto, qe çuan ne ekzspozimin e shume individave ndaj azbestit. Thithja e grimcave te azbestit nga subjektet qe kane punuar ne minierat e nxjerrjes se amiantit, qe kane manipuluar me materiale me permbajtje asbesti dhe qe kane jetuar ne banesa te ndertuara me eternite, ka çuar ne zhvillimin e disa proceseve patologjike si:

- fibroza pulmonare intersteciale (azbestoza),
- karcinoma bronkogene,
- versamente pleurale,
- pllaka fibroze plurale dhe ralle here dhe fibroza pleurale difuze,
- mezotelioma,
- neoplazi te laringut, neoplazi extrapulmonare, perfshi karcinomen e kolonit.

Rritja e incidences te neoplazive te lidhura me azbestin, ka vene ne gjendje alarmi opinionin public, per rrezikun qe shpreh prania ne mjedis e kesaj lende. Ekspozimi ndaj pluhurit te azbestit, me te drejte eshte konsideruar si *“katastrofa industriale me pasojat me te keqia per shendetin, ne historine e njerezimit”*.

Çdo vit, vdesin 10 000 persona te prekur nga grupi i semundjeve te lidhura me azbestin. Manifestimet e semundjes jane ne varesi te sasise, te permasave te grimcave, te formes dhe te aftesive tretese te tipave te azbestit. Ekzistojne dy forma te ndryshme azbesti: a. forma e perdredhur, qe paraqitet si fiber e perthyeshme, e valezuar, e cila perdoret gjeresisht ne industri; b. forma anfibole, e cila ka formen e nje shufre te drejte, rigide dhe e thyeshme, qe kur inspirohet mund te arrije deri ne alveolen pulmonare e madje deri ne intersticiumin interalveolar. Ka rendesi te diferencohen keto dy forma pasi, azbesti anfibol eshte shume



patogen, madje akuzohet shkaktar i neoplazive malinje të pleures (mezotelioma). Megjithatë diferencat, të dy format e azbestit janë fibrogjene dhe prania në përqendrime të larta në pulmone, justifikon kompleksin e demtimeve që karakterizojnë këtë sëmundje, por jo zhvillimin e mezoteliomes. Në patogenitetin e lartë të azbestit kontribuojnë sigurisht dhe lëndët kimike toksike, që ngjiten me fibrat. Shembulli paradigmatic është sinergjia e azbestit me tymin e duhanit në individë duhanxhi, ku fibrat e azbestit përthithin substancat kancerogjene të duhanit dhe i çojnë në inde, duke kontribuar në zhvillimin e karcinomes bronkogjene. Azbesti në pulmone provokon grumbullim dhe aktivizim të makrofageve dhe të fibroblasteve, që çojnë në zhvillimin e fibrozës intersticiale difuze, që është më e ashpër se në pneumokoniozat e tjera.

*Morfologjia.* Demtimet e mufillta të azbestozes janë fibroza intersticiale difuze e mushkerive, e cila përmban në brendësi trupzat e azbestit, të dukshme në trajtë shkopinjsh ngjyre kafe në të artë, me forme të stergjatur, si të një vargu me rriza dhe me një qender të ndritshme (Fig. 9. 7). Fibrat e azbestit vishen me material proteinik, që përmban hekur, ndërsa trupat e azbestit formohen kur makrofaget tentojnë të fagocitojnë fibrat. Hekuri i bashkangjitur, është me origjinë nga ferritina që përmbajnë makrofaget. Makrofaget dhe neutrofilet e grumbulluara rreth fibrave të azbestit, çlirojnë enzimën lizozomiale dhe radikalet e lira, që demtojnë indin pulmonar e nxisin reaksionet fibrotike.

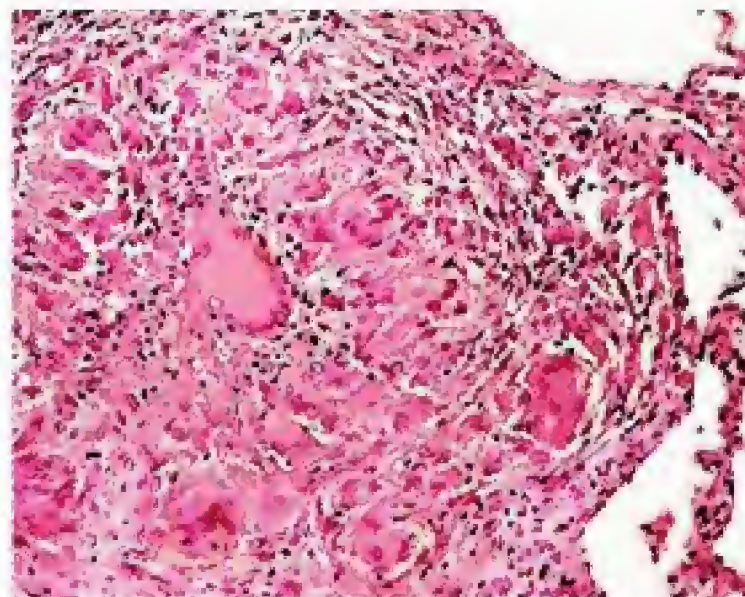
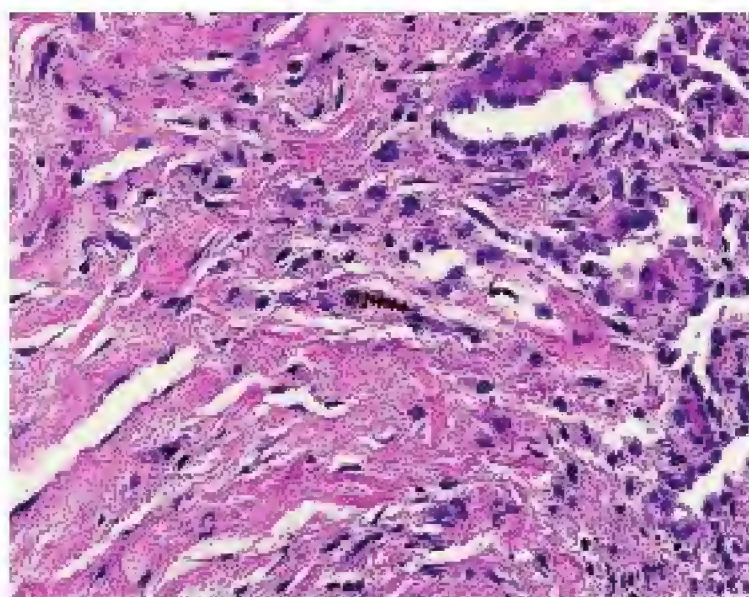


Fig. 9. 8. Fibroskleroze e mushkerive (azbesti). Fig. 9. 9. Granuloma gjigandoqelizore e berilit.

Azbestoza fillon me fibroze intersticiale, fillimisht rreth bronkiolave e duktuseve alveolare dhe më pas shtrihet e pushton septet ndealveolare. Demtimet fibrotike janë progressive e perfundojnë në zhvillimin e sklerozës (Fig. 9. 8), e cila e tërheq dhe e deformon arkitekturën pulmonare, duke formuar hapsira të gjera ajrore, të mbyllura nga parete të trasha fibrosklerotike, duke krijuar pamjen e hojve të bletës.

Në ndryshim nga silikoza, azbestoza zhvillohet në lobet e posteme të mushkerive, me lokalizim në zonat subpleurale, por kur fibroza progreson, preken dhe lobet e mesme dhe të sipërme. Në të njëjtën kohë proceset fibrotike prekin dhe pleuren viscerale, e cila trashet duke formuar aderenca me pleuren parietale. Në disa raste mund të zhvillohen nyje të mëdha fibrotike në brendësi të parenkimes së mushkerive, që kur shoqërohen me artritin reumatoid, shprehin se bashku me sindromën e Kaplan.

Fibroskleroza e ashpër e azbestozes, nderlikohet me ngushtim të arterieve dhe arteriolave, duke u shprehur me hipertension pulmonar dhe kor pulmonare, që e rëndon gjendjen shëndetësore të sëmurit. Trashja fibrotike e pleures gjatë azbestozes, është manifestim i zakonshëm, ku më së shpeshti shfaqet si pleurë e kalbur dhe të



perbera nga fibra kolagene dense, te cilat shpesh permbajne dhe depozitime te kalciumit. Zakonisht, zhvillohen ne pjesen e perpareshme dhe te pasme te pleures parietale, por dhe ne pleuren bazale mbi kupolen e diafragmes. Çuditerisht, ne keto demtime pleurale nuk gjenden trupzat e azbestit. Ne disa raste, azbestoza nderlikohet me versament pleural, qe eshte i tipit seroz, por dhe serohemoragjik.

Azbestoza mund te perfundoje me zhvillimin e karcinomes bronkogene dhe sidomos te mezoteliomes, dy neoplazi qe ndeshen shpesh ne puntoret e muijve dhe te industrise te amiantit, ne puntoret e ndertimit, qe perdorin eternite dhe ne banoret e ekspozuar ndaj azbestit. Ky fakt ka diktuar, qe azbesti te mos perdoret me si izolues dhe as si material ndertimi, madje ky vendim ne shume vende mbrohet dhe nga legjislacioni, qe ndalon perdorimin kesaj lende si izolues, çka ka ndikuar ne eliminimin e rasteve te reja me azbestoze e me mezotelioma.

### ***Berilioza.***

Berilium eshte i pranishem ne pluhurat e transportuar me rrymat e ajrit, ose ne tymrat e berilit metalik dhe te oksideve apo te kriprave te tij, qe pasi kalojne ne mushkeri shprehen me demtime komplekse.

Berilioza akute zhvillon te ashtuquajtures pneumonia kimike, e karakterizuar me eksudat infamator akut intra alveolar dhe me permbajtje te larte proteinike. Ne te semuret qe mbijetojne, eksudati perthithet, ose mund te organizohet gjate pareteve alveolare, duke u nderlikuar me pneumoskleroze difuze.

Më problematike eshte berilioza kronike, qe implikon imunitet te ndermjetesuar nga limfocitet T dhe ne persona te predispozuar. Ne formen kronike rezulton nje lidhje me allele specifike te geneve te klases se II te kompleksit MHC. Metali i berilit, si ne forme avulli, ose si pluhur, sillet ne organizem si nje hapten, te ciles i ngjitet nje proteine dhe kesisoj behet imunogen per limfocitet T helper CD4+. Ky reaksion i imunitetit te vonuar, çon ne formimin ne mushkeri te granulomave pa nekroze, madje dhe ne limfonodet hilare dhe me rralle ne melçi, ne shpenetke, ne veshka etj.

Granulomat pulmonare, zhvillohen me shpesh ne zonat subpleurale, peribronkiale, perivaskulare dhe perfundojne me fibroze, qe ne ekzaminim radiologjik krijojne pamje nodulare te çrregullta. Ne perberje te granulomave shihen qeliza gjigande multinukleare, me permbajtje ne citoplazem te inkluzioneve te berilit (Fig. 9. 9), qe jane birafringjente ne mikroskop me drite te polarizuar.

Studimet epidemiologjike kane sugjeruar ndervaresi te ekspozimit ndaj berilit dhe karcinomes pulmonare. Ne disa vende, legjislacioni per mbrojtjen e mjedisit te punes nga ndotja me berilium, ka ndikuar te çduken rastet me pneumoni akute. Aktualisht, me te rrezikuar nga kjo substance jane puntoret e industrise aerospaciale, qe jane ne kontakt me lende te prodhuara nga lidhjet me beril.

## **9. 2. DËMTIMET NGA AGJENTËT KIMIKË.**

Ritmet e larta te zhvillimit ekonomik dhe aplikimi i teknologjive industriale, kane shtuar ne menyre te tepruar kontaktin e njeriut me agjenta kimike, shume prej te cileve mund te provokojne demtime, kur hyjne ne organizmin e njeriut me ane te ajrit te inspiruar, kur gelliten me prodhimet ushqimore, ose kur perthithen nga lekura. Rikujtojmë, se dhe disa lende kimike me perdorim terapeutik, mund te ushtrojnë efekte demtuese, ndersa lende te tjera kimike (jo terapeutike), demtojnë ne se hyjne aksidentalisht ne organizmin e njeriut, ose perdoren me pararendim per te demtuar ose per t'u vetedemtuar. Disa lende joterapeutike (alkoholi, drogat), qe kane gjetur perdorim per aftesine, qe kane te turbullojnë mendjen e njeriut dhe te krijojnë kenaqesi te tepuara, shoqerohen me demtime organike e



me pasoja te renda per shendetin e jeten e perdoruesit. Efekti dhe mekanizmat dëmtuese te agjenteve kimike, varen nga disa rrethana:

*Doza:* Pergjithesisht, sa me e larte doza, aq me i fuqishem eshte efekti toksik, megjithese ndodh, qe dhe doza te vogla, mund te provokojne dëmtime te renda, kur ekzpozimi ndodh ne periudha te gjata kohe. Shembull eshte prapambetja mendore e femijeve te ekspozuar per kohe te gjate, ne mjedise me nivele te ulta, por te zgjatura te ndotjes me plumb.

*Konvertimi metabolik.* Lendet alkaline, ne se gëlltiten mund te provokojne dëmtime direkte ne mukozen e gojes, ne ezofag dhe stomak, ndersa alkooli behet toksik pasi metabolizohet ne melçi, ku gjate zberthimit (konvertimit metabolik) prodhon substanca më shume toksike se sa produkti origjinal. Ne keto raste nuk ndodhin dëmtime ne vendin e hyrjes, por ne qelizat e melçise, te trurit etj.

*Vendi i perthithjes, i grumbullimit dhe i nxjerrjes.* Per agjentet kimike, me veprim toksik direkt per qelizat, vendi i hyrjes eshte i rendesishem per te percaktuar tipin e dëmtimit, ashtu si ka rendesi vendi i grumbullimit. Per kete argument, kujtojmë efektin e antibiotikeve aminoglikozidik (tetraciklina), qe kur grumbullohen ne endolimfen dhe perilimfen e veshit te brendshem, si dhe ne koren e veshkave, shkakton dëmtime te renda te veshit dhe te veshkave (veprimi ototoksik dhe nefrotoksik).

*Variacionet individuale.* Nder faktoret, qe percaktojne shpejtesine e metabolizimit te nje lende eshte dhe polimorfizmi genik i enzimave, qe metabolizojne pikerisht keto lende. Dihet se shpejtesia e acetilimit te hidralazines nga individate ndryshem, percaktohet genetikisht. Disa persona e acetilojne ngadale kete medikament, prandaj perqendrimi plazmatik mbetet i larte e kesisoj, hidralazina nxit pergjigjie autoimmune, te shprehur me zhvillim te lupusit farmakologjik.

*Aftesia e lendeve kimike te nxisin pergjigjie imunitare.* Shembulli paradigmatic mbetet penicilina, e cila mund te shkaktoje reaksion anafilaktik te ndermjetesuar nga IgE, ose anemi hemolitike kur ndermjetesohet nga IgG. Keto gjendje zhvillohen ne subjekte, me predispozicion genik, per te zhvilluar reaksione te hipersensibilitetit te tipit te I, ose te tipit II me keto substanca.

### 9.2.1. Dëmtimet nga agjentët terapeutikë.

Medikamentet e perdorura per kurimin e disa semundjeve, mund te shkaktojne dhe reaksione te padeshirueshme, te cilat jane te njohura dhe vleresohen ne nga ambjenti mjekesor. Reaksionet me komune nga medikamentet jane:

- diskrazite hematike te shkaktuara nga antikancerogenet dhe immunosupresoret;
- anemite hemolitike e trombocitopenia nga metildopa, kinidina, disa antibiotike;
- reaksionet ne lekure (urtikarie, dermatite eksfoliative, erupsione dhe petekie) te provokuara nga antikancerogenet, sulfamidet, idantoina;
- aritmite kardiake nga teofilina;
- kardiomiopatia nga daunorubicina;
- dëmtimet glomerulare dhe nekroza tubulare akute nga penicilina, ciklosporina;
- dëmtimet hepatike nga isoniacidi e klorpromazina;
- dëmtimet ne sistemin nervor qendror nga salicilati, fenotiazina, sedativet etj.

Ne vazhdim po pershkruajme disa medikamente, perdorimi i te clave, krahas efektit kurues, krijojne dhe nderlikime, si p.sh estrogenet, antikonceptivet oral, prodhimet e acetaminofenit e te aspirines, qe merren ne farmaci dhe pa recete.

#### Estrogenet ekzogjene.

Dikur perdorehin per te zbutur simptomatologjine e menopauzes, ndersa sot perdoren per te parandaluar osteoporozen pas menopauzes. Hiperestrogenizmi endogen favorizon zhvillimin e karcinomes se endometrit e ndofta dhe te kan-



cerit te gjirit, prandaj sot mjeket ndruhen t'i perdorin estrogenet si agjenta terapeutik. Grate, qe perdorin medikamente estrogenike pa progesteronike, pesojne karcinoma te endometrit 3 – 6 here me shume pas 5 vite dhe 10 here me shume pas perdorimit te tyre mbi 10 vjet, ne krahasim me grate qe nuk i perdorin. Ky rrezik reduktohet kur ne terapi shtohet progesteroni.

Nderhyrja e estrogeneve ne metabolizmin e lipoproteinave, çon me rritje te nivelit te lipoproteinave me densitet te larte (HDL) dhe redukon lipoproteinat me densitet te ulet (LDL), duke krijuar nje profil lipidik plazantik, qe pengon zhvillimin e ateriosklerozes. Progesteroniket kane efekt te kundert, pra ulin HDL dhe rrisin LDL. Studimet epidemiologjike tregojne se grate e trajtuar me estrogenikë, kane ulje 40 – 50 % te rrezikut per semundje kardiovaskulare.

#### **Antikonceptivët oral.**

Krahas entuziazmit qe krijoj perdorimi i antikonceptiveve oral, ne keto 30 vjet ka ngjallur dhe debate te shumta, sidomos ne lidhje me nderlikimet, qe shkakton ne organizmin e grave. Pergjithesisht, kontrceptivet oral jane me perberje estradioli sintetik, ndersa nje pjese jane me baze variabile progesteroni. Sot perdoren kontrceptivet me permbajtje te ulet estrogenesh ( $< 50 \mu\text{g}$  ne dite), per rrjedhoje kane pak efekte te padeshirueshme, megjithate, si per kete tip dhe per prodhimet e tjera nuk mungojne efektet anesore si:

*Karcinoma e gjiri.*: Roli i antikonceptiveve oral ne zhvillimin e karcinomes se gjirit eshte ende i pa qarte. Nje pjese e autoreve kane konstatuar, se ekziston nje rritje e rasteve me kete neoplazi ne gra, qe perdorin antikonceptivet oral para moshes 45 vjeç, sidomos multiparet, qe e kane perdorur para moshes 25 vjeç. Perdorimi pas moshes 45 vjeç nuk paraqet keto rreziqe.

Perdorimi per kohe te gjate i antikonceptiveve oral, mendohet se ndikon ne zhvillimin e karcinomes te qafes se mitres, megjithate shumica insistojne se kjo karcinome lidhet me shume me stilin e jetes, se sa me antikonceptivet.

Eshte konstatuar se kontrceptivet nuk krijojne rreziqe per zhvillimin e neoplazive ne endometer e ne ovare, perkundrazi kane efekt mbrojtës, sidomos kur perdoren per kohe te gjate.

*Tromboembolizmi.* Antikonceptivet oral, qe perdorehin ne te kaluaren (me mbi  $50 \mu\text{g}$  estrogen), shoqeroheshin me tromboza venoze e trombemboli pulmonare, si rezultat i shtimit te sintezes hepatike te faktoreve te koagulimit dhe te reduktimit te nivelit te antitrombines III. Keto nderlikime jane kufizuar dukshem me perdorimin e antikonceptiveve oral te gjeneracionit te dyte (nen  $50 \mu\text{g}$  estrogen), sidomos ne gra nen 35 vjeç dhe qe nuk pine duhan. Kohet e fundit perdoren antikonceptivet oral te gjeneracionit te trete, me permbajtje te paket estrogeni dhe me progesteron sintetik, qe kane ndikim teper te vogel mbi LDL dhe HDL, per çka ulin rrezikun per infarkte akute te miokardit. Krahas ketyre perparësive, antikonceptivet e gjeneracionit te trete shprehen me rrezik te larte per tromboza venoze, sidomos ne grate bartese te nje mutacioni te faktorit V.

*Semundje kardiovaskulare.* Estrogeni dhe progesteroni kane efekte te kunderta ne mbajtjen e niveleve hematike te LDL dhe HDL, per rrjedhoje kane ndikime te ndryshme ne zhvillimin e ateriosklerozes. Efektet anesore mbi sistemin kardiovaskular varen dhe nga faktore te tjere rrezikues me veprim sinergjik. Kesisoj, grate duhanxhije, qe perdorin antikonceptivet oral, rrezikojne 10 here me shume per semundje kardiovaskulare, se grate qe nuk pine duhan.

#### **Acetaminofeni.**

Acetaminofeni eshte metaboliti aktiv i fenoacetines, qe kur merret ne doza te larta mbi 15 g, ky analgjezik dhe antipiretik, shkakton nekroza fokale te melçise. Shenjat klinike shprehen me te perziera, te vjella, diarrea, nga nje here me shock,



që pas disa ditësh pasohet me ikter. Dëmtimet në mëlçë misin në zonën centrolobulare dhe me pas përfshijnë tërësisht lobin, duke çuar në insuficiencë hepatike, madje në disa raste shoqërohen dhe me dëmtime renale e miokardiale.

#### **Aspirina.**

Përvoja e gjatë e përdorimit të aspirinës, të kësaj principeshë të mjekesise klasike e moderne, dëshmon se kur merret në doza tepër të larta, ose aksidentalisht nga fëmijet, apo me qëllimë suidit në të rritur, çon në çrregullime metabolike, ndërsa modifikimet morfologjike janë të vogla. Shenja e parë është alkaloza respiratore, e ndjekur nga acidoza metabolike, që jo rrallë çon në vdekje para se të zhvillohen dëmtimet morfologjike. Marrja e aspirinës në sasi ditore 2 - 4 g nga fëmijet dhe 10 - 30 g nga të rriturit, mund të jetë me pasoja fatale.

Një ndër ndërlikimet e rënda të aspirinës është intoksikimi kronik (salicilizmi), që takohet në individë që marrin mbi 3 g në ditë, doze kjo, që kërkohej për trajtimin e disa sëmundjeve inflamatorë kronike.

Shenjat klinike të salicizmit janë dhimbje koke, marrjemendesh, zhurmë në veshë, ulje e degjimit, konfuzion mendor, përgjumje, të perziara, të vjella, diarre. Dëmtimet në tru mund të shkaktojnë konvulsione dhe gjendje kome. Në stomak shkakton gastriti akut eroziv, që mund të përfundojë me ulçer, ndërsa kur vepron si bllokues në prodhimin e TromboxanA<sub>2</sub>, zhvillohen hemoragji petekiale në lekure, në mukozat, në subserozat e organeve dhe hemoragji gastrointestinale. Kur aspirina dhe acetaminofeni merren së bashku për shume vite, shkaktojnë nekroze papillare të veshkave.

### **9. 2. 2. Dëmtime nga agjenta të ndryshëm kimikë.**

Ekzistojnë një mori lëndesh me përdorim komun, që mund të shkaktojnë intoksikacione akute dhe dëmtime organore, për çka janë kategorizuar si agjenta toksik joterapeutik, ndër të cilët rendisim: monoksidi i karbonit (hipoksi indore), hipokloriti i sodiumit (iritim lokal), CCl<sub>4</sub> e kloroformi (nekroza hepatike, depression), ciamuret (vdekje nga arresti respirator), insekticide, pesticide, herbicide (bllok i acetilkolinesterazës), kerpudhat amanita muscaria dhe amanita falloide (insuficiencë akute hepatike), distilatet e naftës (efekte toksike, disa derivate kanë efekt kancerogen). Ndërmjet këtyre lëndëve toksike po trajtojmë me tipiket.

#### **Monoksidi i karbonit (CO).**

Prodhohej nga djegia e lëndëve me përmbajtje karboni. Burimet natyrore të CO janë proceset e oksidimit të gazit metan, zjarret e pyjeve, gazrat e kenetave dhe shirat (kur CO është në përmbajtje të lartë në rete). Në burimet antropike, primati prodhimin të monoksidit të karbonit i përket automobilave me benzine (63 %), i ndjekur nga furrat e metalurgjise, rafineritë e naftës dhe fonderitë.

Vlerat natyrore të CO variojnë nga 0,01 - 0,23 mg/m<sup>3</sup>, ndërsa koncentrimi më i lartë në zonat urbane arrijnë nivelet 20 - 60 mg/m<sup>3</sup>, me dy kulme: një në orët e mëngjezit dhe tjetri në mbremje, që përkojnë orëve me trafikun më të lartë të qarkullimit të automobilave.

Monoksidi i karbonit nuk tretet në ujë dhe arrijnë direkt alveolat pulmonare, ku konkuron O<sub>2</sub> në lidhjet me hemoglobinen, duke formuar methemoglobinen, e cila është 250 herë më e qëndrueshme se oksihemoglobina. Shenjat e intoksikimit nga CO lidhen me reduktimin e oksigjenimit të indeve e për pasoje me hypoksine, me zhvillimin e hipertensionit arterial, të takikardisë dhe me angina cordis në të sëmurët kardiovaskular. Subjektet që vuajnë nga kardiopatite, nga sëmundjet pulmonare, nga anemia, si dhe gratë shtatzëna janë më të ndjeshëm ndaj rritjes në gjak të CO. Kur përqendrimi i CO në gjak arrijnë vlerat 20 - 30 % të ngopjes së hemoglobines, shfaqen dhimbje koke, të vjellat, humbje e përqendrimi



te vemendjes, ndersa ne vlerat 60 – 70 % ndodh insuficienca respiratore, ulet presioni i gjakut, zhvillohet infarkt miokardi dhe i semuri vdes.

Ne helmimet akute me CO, lekura dhe mukozat marrin ngjyre te kuqe qershije. Ne vdekjet e shpejta nga helmimi me CO, mund te mos shihen demtime morfologjike, ndersa ne rastet me mbijetese te gjate, konstatohen hemoragji ne forme pikash dhe modifikime hipoksike te neuroneve. Keto demtime nuk jane specifike per helmimet me CO, por reflektojne nje demtim te rende e te pergjithshem hipoksik. Subjektet qe shpetojne nga helmimi me CO, kane deficite te kujteses, te shikimit, te degjimit dhe difekte ne te folur. Helmimet kronike nga CO demtojne sistemin nervor qendror, kryesisht ne nivelin e nukleuseve bazale dhe te nukleuseve lentikulare.

### **Plumbi.**

Prania e plumbit ne ajrin atmosferik, kryesisht eshte me origjine nga perdorimi i benzinave me permbajtje plumbi tetraetil, por gjendet dhe ne verniket, ne mjediset e industrise te muncioneve, ne fonderit, ne repartet e perpunimit industrial te plumbit dhe ne industrine e baterive. Lendet me permbajtje plumbi grumbullohen ngadale ne organizem, deri sa te arrijne nivelet e toksicitetit.

Ne te rriturit, helmimi me plumb (saturnizmi) shprehet me dhimbje barku te tipit kolika, dobesi trupore, dhimbje koke, ndersa ne femije mbetet i fshehte, deri ne shfaqien e krizes encefalopatike.

Per arsye te mungeses se shenjave klinike te hereshme, helmimi me plumb mbetet nder patologjite ambientale me te veshtira per t'u kontrolluar. Plumbi perthithet nepermjet mushkerive (pluhura me permbajtje te larte plumbi ne ajer) dhe nga intestini (ndotja e prodhimeve ushqimore). Forma avullore e plumbit eshte me e rrezikeshme, sepse perthithet nga mushkerite, ndersa vetem nje pjese e vogel e gellitit, perthithet nga zorret.

Te rriturit qe banojne ne qendra urbane te ndotura nga plumbi, marrin çdo dite rreth 100 – 150 µg plumb me ane te ujit dhe te ushqimeve te ndotura, por vetem 10 % perthithet nga organizmi. Femijet marrin nje sasi me te vogel plumbi, por organizmi i tyre perthith rreth 50 % te sasise, qe ndodhet ne uje dhe ne ushqime. Pjesa me e madhe e plumbit te perthithur nga organizmi, kapet nga indi kockor (80 – 85 %), nje pjese (10 %) grumbullohet ne gjak dhe vetem 5 % depozitohet ne indet e buta.

Ne helmimet me plumb, frenohen enzimata e membranave qelizore, si 5'-nukleotidaza, bllokohet pompa e sodiumit dhe ulet jetegjatesine e eritrociteve, çka do te shoqerohet me anemi hopokrome. Gjate eliminimit nepermjet veshkave, plumbi demton rende epitelin tubular. Veprimi toksik i plumbi kryhet mbi grupet disulfidrike te proteinave (perfshi enzimata), duke ndryshuar strukturen e tyre terciare. Objekte te perhereshme te demtimeve nga plumbi jane gjaku, sistemi nervor, aparati i tretjes, veshkat.

*Gjaku.* Perqendrimet e larta te plumbit ne gjak, prishin biosintezen normale te hemit, duke frenuar enzimata acidoaminolevulinikodehidrataza (ALA-D) dhe ferrokatalaza, ku kjo e fundit inkorporon hekurin ne molekulen e protoporfirines. Nga ky defekt enzimatik, ne vend te hemit, ne eritrocite formohet zinkoprotoporfirina dhe perqendrimi i larte i saj ne plazem, eshte tregues per diagnozen e helmimit me plumb. Ky kompleks demtimesh manifestohet me anemi hemolitike hipokrome te lehte.

*Sistemi nervor.* Ne femijet e vegjel, demtimet e sistemit nervor manifestohen me turbullime sensoriale, motore, intelektuale dhe psikologjike, qe çojne ne ulje te kapacitetit intelektual, vonese zhvillimi psikomotor, verbim dhe ne rastet me te renda psikoze, konvulsione e gjendje kome. Keto shenja jane shprehje e edem-



es se trurit, demielinizimit të lëndës së bardhë cerebrale e cerebellare dhe të nekrozës të neuroneve kortikale, të ndjekura nga proliferimi difuz astrocitar.

Në të rriturit, demtimi i sistemit nervor qendror është i rrallë dhe zakonisht shprehet me neuropati demielinizuese periferike të nervave motore, me prekje së pari të muskujve ekstensor të dorës dhe të gishtave, të pasuara nga paraliza e muskujve perone.

*Aparati tretjes.* Demtimet në traktin e tretjes, manifestohen me shenja klinike demonstrative të tipit kolika, dhimbje të forta barku të pa lokalizuara, që shoqërohen me spazma dhe fortesim të paretit, aq sa imitojnë gjendje akute kirurgjikale. Grumbullimi i plumbit në gingiva, krijon hiperpigmentacion të mukozës rreth dhembëve.

*Skeleti.* Plumbi është kation bivalent, kështu që krijon lidhje me kalciumin e së bashku depozitohen lehtësisht në indin kockor, sidomos në dhembet e fëmijëve. Përqendrimi i lartë i plumbit në organizmin e fëmijëve, ndikon në rimodelimin e kartilagosit dhe në trabekulat e epifizës të kockës, duke provokuar rritje të densitetit kockor, demtime keto, që bëhen të dukshme në ekzaminimet radiografike, ku shihen të ashtuquajturat “striet e plumbit”.

#### **Abuzimi me alkool dhe me drogat e ndaluara.**

Alkooli dhe drogat e palejuara, veprojnë në sistemin nervor qendror, duke ndryshuar mendjen në mënyrë të paprameshme nga pikpamje mjekësore, familjare dhe sociale. Aktualisht 85 - 90 % e popullatës adulte botërore konsumon pije alkoolike, aq sa përdorimi i tyre është bërë “normë” sjelljeje shoqërore.

*Alkooli* është drogë, që në dozë të vogla ka veprim anksiolitik, me efekt të shpejtë (rilaksimi, krijon ndjenja kenaqësie dhe eufori), ndërsa në dozë kritike, krijon pasoja të rënda, të shprehura me humbje të kohës, gjendje kome deri vdekje. Përdorimi i tepruar e i vazhdueshëm i alkoolit shkakton dipendencë dhe efekte toksike në inde e organe. Pijet alkoolike, përdoren, pasi shumë individë e pelqejnë etanolin për efektin që ka për të modifikuar gjendjen shpirtërore. Kur përdoren në sasi të moderuara, pijet alkoolike janë të pranueshme shoqërisht, por kur abuzohet, atëherë provokojnë demtime fizike e psikologjike, kundërshtohen shoqërisht, madje këta subjekte, në mënyrë përcmuese quhen pijanecë apo alkoolistë.

Ashtu si duhani dhe drogat e pa lejueshme edhe alkooli vepron në sistemin nervor qendror, përkrahë në qendrën e “qejfit”, apo të “kenaqësie”, që ndodhet në sistemin mezolimbik dhe në vijën kortikolimbike. Abuzimi me alkool krijon dipendencë të fuqishme, por jo të pashmangëshme.

Alkoolizmi është gjendje patologjike, e krijuar nga abuzimi në pije alkoolike, madje si individat, që përdorin perdite e në vazhdimësi e në dozë jo të larta alkoolin dhe ata, që përdorin në sasi të mëdha, bëhen dipendenta të alkoolit e njëkohësisht pesojnë demtime toksike në sistemin nervor qendror dhe në organe të tjera. Alkooli demton rëndë mëlçinë (hepatit kronik alkoolik dhe cirroze), pankreasin (pankreatite akute dhe kronike), traktin gastrointestinal (gastrite erozive, ulçera etj), çon në shfaqje të defiqiteve vitaminike, zhvillon obezitet, krijon veshitësi në mardhëniet seksuale etj. Grate alkooliste lindin fëmijë, që vuajnë nga sindroma e quajtur FAS (Foetal Alcool Syndrome), e cila karakterizohet me veshitësi në rritje, ndryshime në sistemin nervor qendror të fëmijës, të shprehur me kapacitet intelektual të ulët e me keqformime të fytyrës. Përdorimi i alkoolit nga grate shtatzena dhe në dozë të vogla, shoqërohet me rastisje të lartë abortesh.

Alkooli ndryshon nga drogat e tjera vetëm në aspektin se, nuk ka një receptor specifik të lokalizuar në tru, por vepron direkt mbi sistemet neuronale, që per-



dorin neurotransmetues te ndryshem dhe qe nderveprojne me kanalet jonike te membranes se neuroneve, ne veçanti me kanalet e kalciumit e te klorit. Nga ky veprim, alkooli ndikon ne rritjen e kalciumit intraqelizor, qe krijon demtime qelizore, qe shpejt shnderrohen ne te pakthyeshme. Alkooli frenon dhe receptoret per neurotransmetuesit eksitues, fuqizon neurotransmetuesit frenues e ne kete menyre rrit aktivitetin e neuroneve, qe perdorin si neurotransmetitor acidin  $\gamma$ -aminobutirik (GABA), por frenojne receptoret NMDA (N-Metil-D-Aspartat) dhe vep-ron mbi neurotransmetuesin aminoacidoglutamat. Rreth 90 – 95 % e sasise te alkoolit, metabolizohet ne melçi dhe pjesa mbetese ne traktin tretes (stomak), veshka, mushkeri dhe ne muskuj.

Mekanizmi metabolik baze i alkoolit eshte oksidimi nga enzima dehidrogenaza. Alkooli sapo arrine ne stomak, i nenshtrohet veprimit te enzimes alkooldehidrogenaza (ADH), e pramishme ne siperfaqen e qelizave te mukozes te gjithë traktit gastrointestinal, por me perqendrim me te larte ne stomak, ku perben dhe barrieren e pare te perthithjes te etanolit. Ne fakt, kjo enzime e redukton sasine e alkoolit, qe hyne ne qarkullimin sistemik. Enzima ADH eshte ne perqendrim 50 % me e larte ne meshkuj se ne femra. Pikerisht kjo eshte arsyeja, qe femrat kane tolerance te ulet dhe dehen shpejt dhe kur perdorin sasira te vogla alkooli.

Ne qelizat e melçise, alkooli metabolizohet nga citokrom P-450 (CYP2E1) dhe nga katalaza. Acetalaldehidi shnderrohet ne acid acetik nga nderhyrja e aldehid-dehidrogenazes. Ne rastet me polimorfizem genik te aldehid dehidrogenazes (mutacion punktforn), ndodh prishje e metabolizmit te etanolit. Pikerisht, nga nje mutacion i lindur i aldehid-dehidrogenazes, rreth 50 % e popullates kineze, vietnameze dhe japoneze, kane aktivitet te ulur te kesaj enzime, keshtu qe etanoli shnderrohet shpejt ne aldehide dhe subjektet e ketyre etnive, kur perdorin pije alkool, kane akcese skuqie te fytyres (shkaktohen nga aldehida).

Alkooli metabolizohet me dy rruge:

*a. dehidrogenazat* (alkooldehidrogenaza dhe aldehid-dehidrogenaza), qe jane ne citosolin qelizor, metabolizojne rreth 90 % te alkoolit qe arrine ne melçi. Keto dy enzima oksidimi e zbilançojne raportin  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  dhe rrisin perqendrimin intraqelizor te joneve  $\text{H}^+$ , duke krijuar aciditet. Ne keto rrethana, qeliza hepatike pershtetet dhe rrit pH, kesisoj, rruga metabolike e prodhimit te glukozes nga piruvati bllokohet, ndersa vete piruvati transformohet ne laktat, qe zhvillon acidoze laktike. Ky inversion metabolik çon ne hipoglicemi, qe luan rol ne helmimin akut nga alkooli dhe ne shprehjen klinike te kesaj gjendje dramatike.

*b. enzimat mikrosomiale ose MEOS*, perfaqesohen nga NADPH-oksidaza dhe citokromi P450E1, me afinitet te larte per alkoolin etilik, qe nderhyjne duke e transformuar etanolin ne acetaldehid dhe uje. Enzima mikrosomiale (MEOS) e rrit aktivitetin kur rritet kerkesa per te zberthyer alkoolin, keshtu ne alkoolistet kronike, funksioni i saj rritet 2 – 3 here me shume per te eliminuar alkoolin.

**Alkoolizmi akut.** Eshte nje tip helmimi akut, me efekte ne sistemin nervor qendror, por mund te shkaktoje dhe demtime hepatike (insuficiencia e funksioneve mitokondriale) dhe ne stomak (gastriti akut eroziv dhe ulçera akute), te cilat pergjithesisht jane te rikthyeshme pas nderprerjes te alkoolit.

Ne sistemin nervor qendror, alkooli ne vetvete ka veprim depresiv dhe intereso se pari strukturat subkortikale, qe modulojne aktivitetin e kores cerebrale, me pasoja nje stimulim dhe sjellje kortikale motore dhe intelektuale te dizordinuar. Keto shregullime psikike ne alkoolizmin akut jane pergjegjese e mbi 50 % te vdekjeve ne aksidentet automobilistike. Ne rast dehjeje, e shprehur me nivele te larta alkoolemie, deprimohen neuronet kortikale dhe qendrat e medulles oblon-



gata, sidomos qendrat e respiracionit, që mund të çojnë deri në arrest respirator dhe vdekje të subjektit.

**Alkoolizmi kronik.** Shprehet me varietete të gjera demtimesh morfologjike, që interesojnë të gjitha organet, por më të rënda e më të shpeshta janë në mëlçi, në stomak dhe në sistemin nervor qendror, ku krijon një dizekuilibër biokimik të qelizave neuronale.

Alkoolizmi kronik shprehet me dipendence dhe me demtime organore.

Dipendenca manifestohet në aspektin e sjelljes si dëshirë e pa përmbajtje për të pirë alkool (*craving*) dhe me sindromen e abstinencës, kur ndërpritet marrja e alkoolit. Sindroma e abstinencës përfaqëson një kuader sjelljeje të dizekuilibruar nga eksitimi i sistemit nervor qendror, e shprehur me shenja ankthi, anoreksie, pagjumje, çorientimi dhe me halluçinacione. Në disa raste, sindroma e abstinencës mund të shprehet në mënyrë dramatike, në formën e *delirium tremens*, që manifestohet me halluçinacione, çorientim në kohë, në hapsirë e me sjellje irracionale. Alkoolistet kronike kanë mungesë të aminoacidit tiamina, çka shprehet me demtime kryesisht të tipit të neuropatise periferike të sindromes Wernicke-Korsakoff. Nderkohe këta të sëmurë mund të pesojnë atrofi të trurit, degjenerim cerebellar dhe neuropati optike.

Demtimet në organe janë të larmishme. Në sistemin nervor nga veprimi toksik i alkoolit, demtohen neuronet, që modifikohen për t'i u pershtatur gjendjes së re biokimike, pra i nënshtrohen një pershtatje për të ruajtur funksionet dhe në prani të alkoolit etilik. Në stomak, demtimet janë të shpejta menjëherë pas pirjes së alkoolit dhe janë të lidhura me efektin e etanolit mbi vazat e gjakut të mukozës gastrike, ndërsa origjina e modifikimeve kronike në organe të tjera është ende jo plotësisht e qartë. Dihet se acetaldehida, si një ndër metabolitet madhor të oksidimit të etanolit, është tepër reaktive, madje është konsideruar mediatori i demtimeve difuze të qelizave. Ndonëse katabolizimi i acetaldehydes është më i shpejtë se i alkoolit, konsumi kronik i etanolit, i redukton aftësitë oksidative të qelizës së mëlçisë dhe kështu rrit nivelin plazmatik të acetaldehydes.

Në demtimin e qelizave nga alkooli ndërhyjnë dhe faktore të tjera si, rritja në citosol i radikaleve të lira, zhvillimi i reaksioneve immune kundër neoantigenit hepatic të gjeneruar nga acetaldehida, alteracionet e proteinave qelizore nga radikalët e lira etj. Keto mekanizma, në mëlçi shkaktojnë hepatitin kronik alkoolik dhe cirrozin; në traktin gastrointestinal gastrit akut eroziv, gastrit atrofik, ulçera gastrike dhe duodenale, hemoragji nga varriçet e ezofagut (sindroma Mallory Weis); hemoragji nga ulçerat gastrike e duodenale, të shprehura me anemi hypokrome.

Kuadri morfologjik i hepatitit kronik alkoolik shprehet me mbingarkesë yndyrore të hepatociteve (qeliza ballon), me prani trupa hialine alkoolike (trupat e Mallory), me megamitokondre dhe fibroze intrasinusoidale (Fig. 9. 10). Në dhjamosjen e qelizave të mëlçisë, ndërhyjnë disa mekanizma: a. katabolizimi i shtuar i yndyrave nga indet periferike, çka çon në shtimin dhe grumbullimin e yndyrave të lira në hepatocite; b. shndërrimi i formës së oksiduar të nikotinamid-adenin-dinukleotidit (NAD<sup>+</sup>) në formë të reduktuar NADH, që shtohet në vazhdimësi, duke nxitur sintezën e lipideve; c. ulët oksidimi i acideve yndyrore në mitokondre; d. acetaldehida, pasi lidhet me tubulinen, prish funksionet e mikrotubujve, me pasoje pakesimin e transportit të lipoproteinave hepaticke.

Në alkoolizmin kronik, akumulimi intraqelizor i yndyrave zhvillon hepatomegali, që shihet shpesh gjatë ekzaminimeve ekografike. Në sistemin kardiovaskular, alkooli demton direkt miokardin, duke zhvilluar kardiomiopati dilatative kongjestive. Në alkoolistet kronike janë të shpeshta rastet me pankreatite akute e sidomos me pankreatite kronike.



### Perdoruesit e drogave te ndaluara.

Ne dekadat e fundit te shekullit te kaluar dhe ne vitet ne vazhdim te mije-vjeçarit te trete, shendetesia eshte ballafaquar me shume probleme mjekesore dhe sociale, qe kane krijuar perdorimi i drogave te ndaluara ligjesisht, te cilat kane çuar ne krijimin e nje kontigjenti te madh toksiko-dipendentesh, ne menyre te veçante ne moshat e reja. Te gjitha vendet e botes kane perdorues te drogave, por ende nuk ekziston nje statistike e sakte e permasave te kesaj pandemie, qe eshte ne rritje, megjithe perpjekiet per ta mbajtur nen kontroll.

Sot perdoren te gjitha tipat e drogave: psikostimuluesit (sidomos ekstazi), kokaina, marijuana, heroina etj. Nje fakt shqetesues i drames te krijuar nga drogat, eshte incidenca e larte e rasteve ne moshat e reja (adoleshentet), qe te shtyre nga kurioziteti, e provojne per here te pare, per te ndjere efektet e kenaqesise, nga te cilat shumica mbeten viktimat te efektit shkaterrues te drogave.

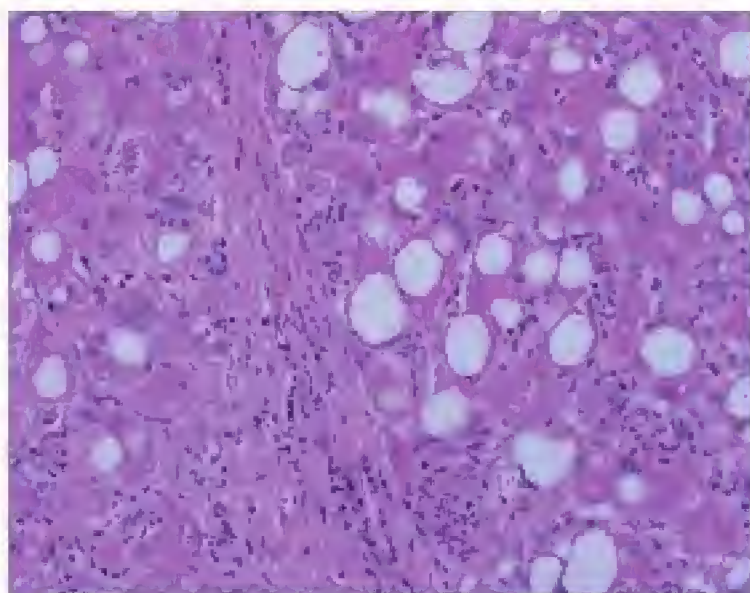


Fig. 9. 10. Hepatiti kronik alkoolik

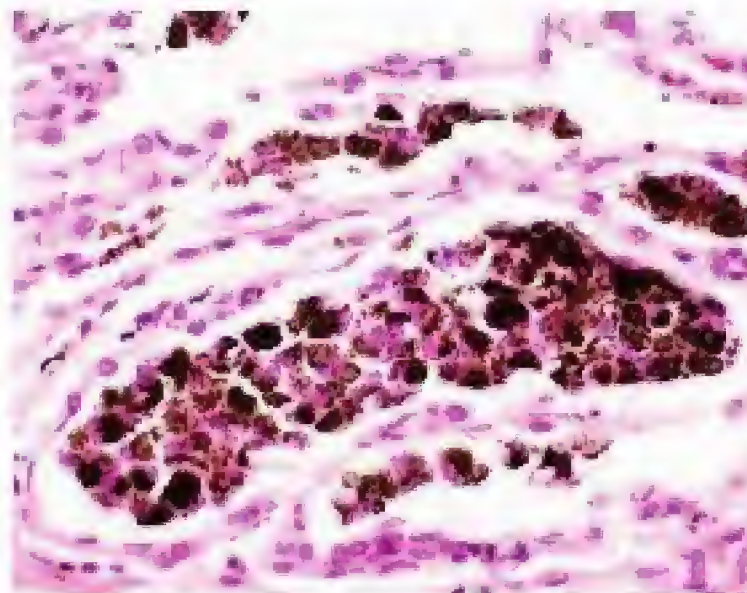


Fig. 9. 11. Makrofage alveolar me kokaine (crack).

Te dhenat statistikore referojne se vetem ne USA, mbi 5000 individua ne dite, e provojne per here te pare efektin “magjepes” te nje droge e ne te njejten kohe, shume prej tyre, qe mbeten te lidhur me drogen, nisin dekadencen graduale te shendetit intelektual dhe fizik. Eshte e veshtire te percaktohen me saktesi efektet demtuese te drogave me perdorim komun, pasi shpesh here perdoren te kombinuara, ose ndryshohen ne periudha te me voneshme. Disa droga si kokaina dhe heroina shperndahen nga prodhuesit te perziera me lende te tjera, te cilat mund te krijojne efekte anesore, qe arrijne deri ne reaksione farmakologjike dhe reaksione alergjike te tipit te trupave te huaj.

Efekti i drogave varet nga menyra e marrjes (me nihatje, nga goja, me injeksione) dhe nga dozat e perdorimit, te cilat jane te panjohura, pasi ndryshohen nga perdoruesit. Shpesh eshte e veshtire te verifikohen kush jane efektet demtuese direkte te droges, cilat jane reaksionet e idiosinkrazise dhe cilet jane efektet anesore te lidhura me lendet shtese, apo nga ndotja mikrobike e perzieries etj.

### Kokaina.

Kokaina eshte stimulues i fuqishem psikomotor dhe se bashku me derivatin e vet “crack”, jane drogat me perdorimin me te madh e per rrjedhoje, me pasoja me te renda per shendetin dhe jeten e perdoruesve. Kokaina eshte nje alkaloid i nxjerre nga bima koka (*Erthroxylum coca*) dhe pergjithesisht pergatitet ne forme pluhuri te tretshem ne uje (hidrokloruri i kokaines), por te droguarve u shitet ne forma te perziera me talk, me laktoze e me substanca te tjera te ngjashme.

Kristalizimi i hidroklorur-kokaines se paster, prodhon krak (crack), i quajtur me kete term, pasi krijon nje kercitje karakteristike gjate nxehjes. Veprimet farmakologjike te kokaines e te crack-ut jane te ngjashme, por kjo e fundit eshte me



e fuqishme. Te dy keto droga perdoren ne disa menyra: nga goja, me thithje me hunde, te perziera me duhan, duke e thithur ne trajte tymi, por dhe me injeksione nenlekure apo endovenoze. Gjate thithjes, avujt e crack-ut arrijne deri ne hapsirat alveolare, ku kapen dhe, ku depozitohet ne trajte te nje pigmenti te erret ne bren-desi te citoplazmes te makrofageve alveolar (Fig. 9. 11).

Kokaina prodhon eufori te forte dhe shtim te aktivitetit fizik. Perdoruesit nuk pesojne dipendence fizike, por nderprerja e saj eshte teper e veshtire, pasi ata qe e marrin kete droge, kane deshire te papermbajtur per ta riprovuar, madje kjo ndjenje intensive vazhdon per muaj dhe vite pas nderprerjes. Mekanizmi themelor i veprimit te kokaines eshte bllokimi i rikuperimit te dopamines, serotoninës e te katekolaminave (adrenalina, noradrenalina) ne mbaresat presinaptike, ku çlirohen e veprojne keto neurotransmetues. Dopamina pasi leshohet nga aksoni presinaptik, bie ne hapsiren ekstraqelizore, ku kapet nga nje transportues i membranës, qe e shoqeron drejt receptorit te dopamines ne dendritet postsinaptike. Ky mekanizem bllokohet nga kokaina, e cila duke lidhur transportuesin e dopamines, lehteson neurotransmetimin ne sistemin nervor qendror dhe nderkaq zgjat efektet dopaminergjike ne qendrat e kenagesise ne tru (sistemi limbik), duke prodhuar eufori, paranoja dhe hipertermi. Ne nivel periferik, kokaina frenon rikuperimin e adrenalines dhe te noradrenalines, duke nxitur stimulimin katekolaminik, qe krijon vazongushtim sistematik, hipertension arterial, aritmi kardiake, infarkt miokardi etj.

Efektet me te renda nga perdorimi i kokaines jane te natyres toksike akute, me veprim simpatikomimetik mbi sistemin kardiovaskular dhe mbi sistemin nervor simpatik, te shprehura me zgjerim te pupillave, vazongushtim, hipertension arterial dhe takikardi. Kokaina vepron ne nivelin e mbaresave nervore adrenergjike, ku pasi lidh transportuesin membranor, nxit çlirimin presinaptik te norepinefrines. Nga ky veprim rrjedh grumbullimi i ketyre neurotransmetuesve ne nivelin e mbaresave nervore adrenergjike  $\alpha$  dhe  $\beta$ , çka shton stimujt, qe shprehen me takikardi, hipertension arterial dhe spazma te arterieve koronare. Keto gjendje rrisin kerkesat e qelizave te miokardit per oksigjen, me qe prurja e oksigjenit eshte e ulet (vazat e ngushtuara), shfaqen aritmitë kardiake dhe iskemia krijon kushtet per infarktin e miokardit. Vazongushtimi i arterieve koronare, nxit depozitimimin e trombociteve duke favorizuar formimin e trombeve dhe zhvillimin e aterosklerozes se hereshme. Duke ndikuar ne oksigjenimin e miokardit, kokaina rrit aktivitetin simpatik dhe ndryshon mekanizmat e transportit jonik ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$ ) ne qelizat e miokardit, duke zhvilluar aritmi, qe jo rralle here behen vdekjepruresë dhe ne persona, qe marrin per here te pare kokainen ne doza te larta. Ne subjekte me malformime ne vazat e trurit, rritja menjehere e presionit arterial, shkakton infarkte cerebrale dhe hemoragji intrakraniale.

Shenjat me te shpeshta te demtimeve te SNQ jane hiperpireksia (aberracione te transmetimit dopaminoergjik, qe kontrollon temperaturën e trupit) dhe kriza epileptike. Subjektet qe perdorin ne menyre kronike kokainen, zakonisht pesojne perforim (çpuarje) te septit te hundës, ulje te kapacitetit te funksioneve pulmonare ne duhanxhinjt dhe kardiomiopati dilative kongjестive.

### **Heroina.**

Heroina eshte me e rrezikshme se sa kokaina, pasi krijon dipendence te forte. Eshte opioid, qe nxirret nga ashashi dhe ka afinitet te ngushte me morfien. Perdoret ne ambientet e drogaxhinjeve, e perzier me talk, me kinina dhe administrohet me injeksione nenlekure ose endovenoze. Me qe gjysem jeta e heroines eshte e shkurter, merret shpesh (ne intervale te shkurtera) per te shmangur abstinencën. Efektete e heroines jane euforia, hallucinacionet, pergjuma dhe veprimi sedativ.



Kjo substance shkakton efekte demtuese, qe lidhen me veprimin e saj farmakologjik, por dhe te lendeve ndotese te shtuara. Individat pesojne reaksione hipersensibiliteti si nga heroina dhe nga lendet ndotese si kimina. Gjithashtu, heroina ka veprim toksik ne sistemin nervor qendror, ne veshkat dhe ne aparatin e degjimit. Kuardi i demtimeve nga heroina (dhe morfina) eshte i gjere e i shumllojshem:

*Vdekja e papritur.* Ndodh ne individa, qe e marrin drogen në mbidoza, pasi perdoruesit e kesaj droge shpesh e injorojne pastertine e heroines, per çka duke u genjyr nga lenda shtese, e rrisin dozen, qe te marrin efektin e kenaqesise. Vdekja e papritur ndodh dhe kur humbet toleranca e nga perdorimi per kohe te gjate i droges, sidomos ne periudhat e nderprerjes. Mekanizmat e vdekjes te papritur jane depresioni respirator, aritmite, arresti kardiak dhe edema pulmonare.

*Demtimit pulmonare.* Shprehen me edema pulmonare te moderuar, por dhe ne forma te renda, me emboli septike, me absces pulmonar, me infeksione dytesore oportunistike dhe me granuloma te trupave te huaja, te krijuara nga talku dhe ndotes te tjere ne perberje te heroines. Granulomat lokalizohen ne pulmone, por dhe ne shpenetke, melçi, limfonode, pra ne organe te pasur me sistemin e fagociteve mononukleare. Gjate ekzaminimit ne mikroskop me drite te polarizuar, ne perberje te granulomave gjigandoqelizore, shihen kristale te talkut.

*Nderlikimet infektive.* Jane te zakonshme dhe lokalizohen ne lekure, ne valvulat e aortes, ne pulmone dhe ne melçi. Ne nje studim te kryer ne toksikodipendentet e shtruar ne spitale, rezulton se 10 % e tyre vuanin nga endokarditi i trikuspidales te zemres se djathte. Shumica e rasteve jane shkaktuar nga stafilokoku i arte dhe nga mykna. Infeksioni me i shpeshte ne toksikodipendentet eshte hepatiti viral B, i marre nga perdorimi i shiringave te infektuara. Madje zakoni i shkembimit te shiringave ndermjet te droguarve, eshte dhe shkak per infektimin me HIV/AIDS. Infeksionet ne lekure, jane shenje e dependences nga heroina dhe shprehen me abscese, cellulite dhe ulçeracione nga injektimet nenlekure.

*Demtimit renale.* Jane te lidhura me perdorimin e shpeshte e per kohe te gjate te heroines. Dy format me te shpeshta te demtimit te veshkave jane aniloidoza dhe glomeruloskleroza fokale, te cilat manifestohen me proteinuri masive, qe arrihe deri ne sindromen nefrotike.

### ***Marijuana.***

Eshte droga me e perhapur, e prodhuar nga gjethet e bimes *Cannabis sativa*, qe permbane nje substance psikoaktive te quajtur tetrahidrokannabinol (TCH). Nga djegia e gjetheve te cannabis (ne forme cigare), çlirohet tym me permbajtje te larte substancash psikoaktive, qe perthithen 50 % ne mushkeri, ndersa kur gjethet e marijuanes per typen, perthithet vetem 5 – 10 % e substances aktive.

Veprimet demtuese te marijuanes ushtrohen me mekanizmat e alergjise ose te idiosinkrazise, nga veprimi i ndotesve, qe permbane dhe nga efekti farmakologjik i vete lendes aktive. Efektet akute funksionale dhe organike te cannabis mbi sistemin nervor qendror, shprehen me alterim te percensionit sensorial e bllokim te koordinimit motor, te cilat zhduken brenda 4 – 5 oresh. Kur “gjethet” perdoren ne menyre te vazhdueshme, problemet psikomodore thellohen dhe perdoruesi i kesaj droge nuk eshte ne gjendje te gjykoje, nuk orientohet ne kohe, ne shpejtesi dhe ne distance. Individet, qe pijn marijuanen ne trajte sigare, pesojne demtime te vijave respiratore si laringite, faringite, bronkite, kane kolle, shpesh shprehin shenja asmatiforme dhe bllokimi te lehte te vijave respiratore. Tym i marijuanes çon ne grumbullim te katranit ne spetet interalveolare tre here me shume se sa tymi i duhanit. Individet, qe perdorin shpesh dhe per kohe te gjate tymosjen e marijuanes, jane te rrezikuar te pesojne dhe karcinoma bronkiale. Cannabis rrit



frekuencen kardiake, nga një here rrit dhe presionin arterial, shperthen kriza anginoze ne subjektet, qe vuajne nga stenoza e arterieve koronare.

### 9.3. DËMTIMET NGA AGJENTA FIZIKË.

Ne aktivitetin intensiv jetesor dhe prodhuese, ne shtëpi, ne vendin e punes, ne mjedisin e jashtem, ne kohen e pushimeve dhe te argetimeve, njeriu eshte ne kontakt te vazhdueshem me forma te ndryshme te energjise fizike. Kur prishen raportet dhe ekuilbri me keto faktore, njeriu mund te pesoje demtime te shendetit., si ndodh nga veprimi i traumave mekanike, nga ndryshimet e presionit barometrik, nga ndryshimet e temperatures e nga ndikimi i energjise elektromanjetike. Ne baze te natyres te agjenteve fizike, klasifikohen dhe demtimet indore, organore e te organizmit ne teresi.

#### 9.3.1. Traumat mekanike.

Demtimet nga forcat mekanike ndeshen sa here qe nje objekt godet trupin e njeriut, ose trupi perplasht me nje mase te palevizshme, ose si trupi dhe objekti jane ne levizje ne momentin e perplasjes. Tipi i demtimit varet nga objekti, nga sasia e energjise e çliruar ne momentin e perplasjes dhe nga tipi i indit dhe organit qe peson goditja. Demtimet mekanike jane te jashteme e te brendeshme dhe perfshijne indet e buta, strukturat kockore dhe organet parenkimatoze. Shprehja me e zakonshme e demtimit metani, eshte prishja strukturale e indit, apo plaga, qe prezantohet ne disa tipa anatomike:

- *Gervishtja* (abrazioni), zhvillohet kur forca fizike e ferkon indin dhe shkakton heqje pjese te shtreses siperfaqesore, si ndodh me heqien e epidermes ne lekure.
- *Dërrmimi* ose shembja, mbretja (kontuzioni), zhvillohet nga objekte mbretes, qe demtojne vazat te vogla, çka pasohet me ekstravazate (ekimoza, hemtoma) dhe edema te indit.
- *Shqyerja* (laceracioni), ndodh nga tendosja e tepert e indit, si pasoje e ushtrimit te nje force te madhe nga nje objekt mbretes mbi lekuren, kockat dhe organet e brendeshme (melçia, veshkat, shpenetka etj) Plaga e krijuar nga shqyerja e indit i ka buzet te çrregullta.
- *Plaga prerese* (incizioni), shkaktohet nga objekte me teh te mprehte (thika etj), qe krijojne difekte siperfaqesore ose te thella, por me buze te rregullta.
- *Demtimi depertues*, shkaktohet nga instrumenta te holle e te gjate, madje dhe te mprehte, qe nga perplasia me trupin, depertojne ne thellesi te indeve e organeve. Ne keto demtime perfshihen dhe plaget me arme zjarri.

Ndermjet shkaqeve te shpeshta te demtimeve mekanike jane aksidentet automobilistike te shkaktuara nga perplasia me nje pjese te automobilit, flakja jasht nga automobili pas aksidentit, mbetja brenda ne automobilin e perplasur, ose te permbysur, qe me pas digjet. Edhe drejtuesit e automjetit, kur nuk vene rrypin e sigurimit, pesojne demtime mekanike ne koke, ne kraharor, thyerje te sternumit, te brinjeve, te gjunjeve etj. Ne aksidente te renda automobilistike, krahas ketyre demtimeve, mund te ndodhin dhe kontuzioni i zenres dhe shqyerja e aortes.

#### 9.3.2. Dëmtimet termike.

Njeriu, eshte homeotermik dhe perballon temperatura te brendeshme te organizmit ne kufijt  $31^{\circ}\text{C} - 41^{\circ}\text{C}$ , ndersa nen dhe mbi keto vlera, peson demtime indore te renda, me pasoja per shendetin, madje dhe per jeten. Demtimet nga hipotermia dhe hipertermia kane mekanizma te ndryshem patogenetike, pasi dhe natyra e tyre eshte e ndryshme.



**Djegiet.**

Jane aksidente te shpeshta e problematike per pasojat e renda, qe krijojne, por ne vitet e fundit karakterizohen me permiresim te prognozes, si rezultat i mjekimit rezultativ te djegieve masive te trupit dhe sidomos ne parandalimin dhe ne mjekimin e infeksioneve, qe kane persheptuar sherimin e djegieve te trupit. Rezultatet ne mjekimin e djegieve varen nga disa faktor qe jane:

- *Thellesia e djegies te indit.* Ne rastet kur djegia eshte e thelle, provokon shkaterrim te epidermes dhe te anekseve te dermes. Keto demtime perfshihen ne grupin e djegieve te grades III-IV, qe ne shume raste jane kritike per jeten e individit. Prognoza permiresohet kur mjekohen rastet me djegie te grades II, ku ndodh shkaterrim vetem i epidermes dhe i dermes siperfaqesore. Prognoza eshte me e favoreshme ne rastet me djegie te grades se I, me demtim vetem te epidermes.

- *Perqindja e siperfaqes trupore te perfshire ne djegie.* Ne rastet kur djegiet perfshijne mbi 50 % te siperfaqes trupore, atehere gjendja eshte e rende e potencialisht fatale. Ne rastet kur perfshihet mbi 20 % e siperfaqes trupore, ndodh shock hypovolemik (kalimi i lengjeve ne mjedisin intersticial, rritja e presionit osmotik intersticial, çlirimi nga qelizat e vdekura te lendeve me aktivitet osmotik dhe nga rritja e permeabilitetit vaskular me origjine neurogene ose nga shtimi lokal i mediatoreve kimike). Humbja e proteinave zhvillon edema te gjeneralizuar dhe edeme pulmonare.

- *Ekzistenca e mundeshme e djegieve te indeve te brendeshme nga inspirimi i tymrave toksike dhe ne temperatura te larta.* Eshte nje demtim, qe ndeshet ne persona, qe mbeten ne kurthun e objekteve qe digjen, ku temperatura e flakeve arrihet deri ne 2000° C. Keta persona, pesojne demtime, si nga thithja e tymrave toksike dhe nga efekti i temperaturave te larta, qe shkaktojne djegie te lekures, te mukozave te vijave respiratore, te mukozes se hundes e deri te epiteli pulmonar. Gazrat ne perberje te tymrave, sidomos ato hidrosolubile (klori, SO<sub>2</sub>, amoniaku), reagojne me mukozat respiratore, duke shkaktuar inflamacion dhe edema, qe mund te arrijne deri ne bllokim te vijave respiratore, ndersa gazrat liposolubile (oksidi i bakrit) dhe derivatet nga djegia e lendeve plastike, arrijne deri ne epitelin veshes te alveolave pulmonare, duke u bere shkaktare te pneumonise.

- *Efekti rezultativ i terapise.* Eshte ne varesi te reanimimit hidrik dhe elektrolitik si dhe te parandalimit te infeksioneve te plageve te krijuara nga djegia. Indet e djegura, prania e plazmes dhe e detriteve qelizore, jane materiale ideale per rritjen e bakterieve, por nga ana tjeter ky terren i lenduar, bllokon pergjigjen inflamator optimal, pasi lendohen mekanizmat e mbrojtjes humorale e qelizore, si dhe funksionet fagocitare te leukociteve e te makrofageve. Mikrobet me te shpeshte jane pseudomonas auruginosa, stafilokoku aureus dhe myknat, sidomos kandida. Perhapja e ketyre mikrobeve dhe çlirimi i endotoksinave, provokojne pasoja te renda, nder te cilat rendisim pneumonia, shock-u septic me insuficienc renale, si dhe sindroma e detresit respirator akut (ARDS).

**Hipertermia.**

Ne rrethanat e ekspozimit te zgjatur ndaj temperaturave te larta, mund te provokohen nje kompleks demtimesh te shprehura ne forma te ndryshme si:

- *Krampet nga te nxehtit.* Zhvillohen nga humbja masive e ujit dhe e elektroliteve, si pasoj e djersitjes se tepruar dhe perfshijne muskujt e vullnetshem.

- *Ezaurimenti (lodhje) nga te nxehtit.* Eshte sindrome komune, sidomos ne popullatat qe banojne ne zonat me te nxehta te globit. Ka fillim te papritur, me rraskapitje e kolaps, qe pasohet me insuficienc kardiovaskulare, e zhvilluar si kompensim i hipovolemise nga humbja e lengjeve.



- *Goditja nga te nxehtit.* Mund të ndodhë nga pamundësia për të eliminuar te nxehtin e prodhuar nga proceset metabolike endogene, si p.sh. në të sëmure me ethe, ose gjatë ekspozimit në mjedise me temperatura të larta e humiditet të lartë. Në të dy rrethanat, mekanizmat termoregulator nuk arrijnë të kompensojnë rritjen e tepruar të temperaturës së brendshme të trupit, që në rastet të rënda arrijnë deri  $45 - 46^{\circ} \text{C}$ . Kur temperatura rektale arrijnë  $41^{\circ} \text{C}$ , kjo gjendje konsiderohet një shenjë prognostike e pafavorshme, e shprehur me indeks vdekshmërie mbi 50 % të rasteve. Këto vlera të larta të temperaturës trupore, provokojnë vazozgjerim periferik të përgjithshëm, të shoqëruar me sekuestrim periferik të gjakut e pake-sim evident të masës efektive qarkulluese, por shkaktojnë dhe nekroze të qelizave muskulare e miokardiale, aritmi, koagulim intravaskular të diseminuar etj. Hipertermia rrezikon jetën e të moshuarve dhe të personave të sëmure me patologji kardiovaskulare.

#### **Hipotermia.**

Efekti i temperaturave të ulta mbi organizmin e njeriut, është me varesi të pjesëve trupore të ekspozuara, kështu dëmtimet janë me të rënda kur i tërë trupi ndodhet në temperatura tepër të ultë, por dhe kur është i lokalizuar vetëm në disa pjesë të trupit p.sh. këmbe, duart apo fytyra. Dëmtimi hipotermik, ose ngrirja e qelizave dhe e indeve, zhvillohet në dy mekanizma të ndryshme:

- Nga efekti direkt i hipotermisë, që krijon dislokime fizike brenda qelizës, si pasojë e kristalizimit të ujit intraqelizor. Kjo lloj ngrirje favorizohet nga përmbajtja e lartë të kriprave minerale në citoplazmën e qelizave.

- Nga efekte të terthorta të hipotermisë, të zhvilluara nga ndryshimet mikroqarkulluese e në varesi me shpejtësinë dhe kohezgjatjen e temperaturës së ulët.

Ulja e ngadalte e temperaturës, fillimisht krijon vazongushtim dhe dëmtime iskemike të qelizave, të cilat pasohen me paralize të kontrollit vazomotor, me pasojë vazodilatim (hiperemi) dhe me rritje të permeabilitetit, që çon në krijimin e edemes indore. Dëmtimet me këto karakteristika, janë verëjtur në ushtaret në periudhën e dimrit gjatë dy luftërave botërore, madje dhe ngrirjet e gjymtyreve përshshkruheshin si "*kemba e llogores*". Në personat me ngrirje të gjymtyreve, që mbijetojnë, dëmtimet perfundojnë me atrofi dhe fibroze indore. Ulja e menjëherëshme dhe në vazhdimësi e temperaturës, provokon dëmtime iskemike akute në teritorët e prekura dhe modifikime degjenerative të nervave periferike, që perfundojnë me vazongushtim dhe rritje të viskozitetit të gjakut.

Dëmtimet iskemike mund të perfundojnë me infarkte të indeve, si gangrena e gishtave të këmbëve e gishtave të duarve. Ftohja e gjakut periferik shkakton ulje imediate të temperaturës të organeve vitale, të bashkeshoqëruar me ngadalsim të proceseve metabolike, në veçanti në tru e në medullën oblongata, që përbejnë shkakun e shpeshtë të vdekjeve nga insuficiencia respiratore.

Në rastet e hipotermisë ekstreme (ngrirjet), vdekja ndodh në kohe të shkurta, pa alteracione morfologjike të dukshme në inde. Në rastet kur hipotermia zhvillohet ngadalte dhe zgjatet në kohe, dëmtimet anatomike janë të kufizuara në indet sipërfaqësore dhe në gjymtyret. Këto dëmtime janë të ngjashme me ato që zhvillohen gjatë hipotermive lokale.

#### **9.3.3. Dëmtimet nga elektriciteti.**

Kalimi i korentit elektrik në trupin e njeriut mund të mos shkaktojë dëmtime indore, por mund të shkaktojë dhe vdekje të papritur. Vdekja nga korenti elektrik mund të shkaktohet si nga rrymat me voltazh të ulët (rrjeti elektrik shtëpiak dhe i punës), por edhe nga rryma elektrike me voltazh të lartë si nga linjat e tensionit të lartë dhe nga rrufetë. Dëmtimet nga elektriciteti janë dy tipesh:



- a. djegie, qe varen nga amperazhi dhe nga pika e hyrjes dhe e daljes te korentit elektrik;
- b. fibrilacioni ventrikular, ose arresti kardiak, nga nderprerja e impulseve elektrike te zemres.

Dihet se indet e organizmit te njeriut jane perqes te energjise elektrike, por rezistenca e tyre ndaj fluksit elektrik eshte ne varesi proporcionalisht te kundert me permbajtjen e ujit. Indi kockor dhe lekura kane rezistence te larte ne perqimin e rrymes elektrike, por kur jane te lagura, ulet ne menyre te dukeshme rezistenca. E njejta sasi rryme elektrike mund te provokojte demtime vdekjeprures ne nje person, qe i ka pellembet e duarve te djersitura, ndersa ne nje person me duart e thata, mund te shkaktojte vetem nje djegie siperfaqesore. Rrymat elektrike me voltazh te larte si p.sh rrufete, mund te krijojne djegie te gjera e tipike trupor, por shkaktojne dhe paraliza te qendrave te medulles oblongata, qe behet shkak per vdekjen e menjehereshme te subjektit te goditur nga rrufeja.

#### 9. 3. 4. Dëmtimet nga ndryshimi i presionit atmosferik.

Ndryshimet e dy skajshme te presionit barometrik (rritja dhe ulja), mund te shkaktojne demtime indore, te cilet varen si nga tipi dhe nga shpejtesia e uljes apo e rritjes te presionit. Organizmi i njeriut e perballon më mire rritjen e presionit barometrik se sa uljen e tij. Ndryshimet e presionit barometrik shprehen me a. semundja e lartesisë, b. demtimet nga shperthimet, c. semundja e thellesisë.

**Semundja e lartesisë.** Ulja e presionit barometrik, eshte proporcionale me ngjitjen ne lartesi, e cila ndahet ne tre zona: nen 2500 m, ku presioni parcial i oksigjenit ne alveola eshte 60 mmHg; zona e ndermjetme 2500 – 4000 m (presioni parcial i oksigjenit alveolar eshte rreth 50 mmHg); mbi 4000 m, ku presioni parcial oksigjeni ulet nen 45 mmHg.

Lartesi mbi 3000 m, zakonisht arrihen vetem nga alpinistet, ndersa ne vargmalet e Andeve jetojne komunitete indio, qe jane pershtatur jeteses ne keto kushte. Banoret e ketyre lartesisë kane nivel te larte te hematokritit dhe vellim te madh torakal, qe lejon eskursione te gjera te mushkerive. Individet e paklimatizuar me lartesi, kur ngjiten ne male, fillojne te ndjejne shqetesime ne kuotat mbi 2500 m, te shprehura me dhimbje koke, palpitacione, takikardi, dispne, nauze, anoreksi, dobese trupore dhe pagjumesi. Ne teresi, keto shenja perfaqesojne kuadrin e “semundjes te lartesisë te medha”.

**Demtimi nga shperthimet.** Zhvillohen nga rritja violente e presionit atmosferik (shperthim ne ajer ose ne uje). Gjate shperthimeve ne ajer, vala goditese (shypese) godet vetem anen e trupit te drejtuar nga shperthimi dhe mund te shkaktoj kolaps te kraharorit, ose shypje te forte te barkut, duke u shprehur me rruptura te mushkerive, te melçise, shpenetkes, zorreve etj, por mund te depertoje dhe ne rruget e frymemarrjes, ku demton alveolat.

**Semundja e thellesive – Semundja e Casson.** Konstatohet ne rrethanat, kur nje person kalon nga presionet e larta, ne mjedise me nivele normale presioni barometrik, si ndodh ne zhytesit e thellesive te medha gjate daljes ne siperfaqe me shpejtesi. Kur presioni barometrik nuk zvogelohet gradualisht deri sa te arrije vlerat normale, zhvillohet semundja e dekompresionit apo disbarizmi.

Gjate zhytjeve ne thellesi (polumbaret), presioni barometrik rritet 1 atmosfere çdo 10 meter zhytje, çka shoqerohet me rritjen e tretshmerise te azotit ne gjak dhe ne inde. Ne se zhytesi ngjitjet ne siperfaqe me shpejtesi, atehere dhe azoti çlirohet me shpejt, duke u grumbulluar ne inde dhe ne gjak, ku arrihet presioni parcial dyfish me ate atmosferik dhe kesoj shkakton emboline gazore, qe mund te behet vdekjeprures.



Ne format e lehta, individi rikthehet ne jete pasi eshte vendosur ne nje dhome dekompresioni, ku presioni i ajrit eshte ne te njejtat vlera me ato te thellesise dhe ulet gradualisht, deri sa te arrije ne vlerat e normes. Individet qe mbijetoje, kane demtime reziduale te shprehura ne formen e vatrave te nekrozave aseptike, me vatra demielinizimi te tufave dorsale dhe laterale te palces se shpines, zhvillojne paraliza te kembeve, te veshikes urinare etj. Keto demtime jane pasoje e embolise gazose, qe bllokoi vazat e gjakut te trurit dhe te palces se shpines.

### 9. 3. 5. Dëmtimet nga rrezatimi.

Rrezatimi natyral i kudogjendshem, i perbere nga rrezet kozmike dhe djellore, eshte faktor i rendesishem per ekzistencen e jetes, por disa nga rrezatimet behen shkak per zhvillimin e disa semundjeve. Rrezatimi eshte energji e shperndare nepermjet spektrit elektromanjetik ne forme valesh (vala e gjate me frekuence te ulet) dhe ne forme grimcash (gjatesi e shkurter vale dhe me frekuence te larte). Rreth 80 % e rrezatimit eshte nga burime natyrale, si rrezatimi kozmik, rrezet ultraviolett dhe radioizotopet natyrale (radoni etj). Pjesa tjeter 20 % e rrezatimit eshte me origjine industriale, e prodhuar nga aparaturat dhe nga instrumentat qe leshojne vale radio ose mikroonde, si dhe nga centralet atomike.

Pasojat e rrezatimit mbi njerezimin, jane te dukeshme ne katastrofat qe shkaktohan shperthimin e bombes atomike ne Hiroshima e Nagasaki dhe tragjedia e Chernobyl, qe lane pas qindra mijera te vdekur dhe incidence te larte te neoplazive, nder ata qe mbijetuan. Jo te pakta jane dhe demtimet aksidentale nga radio-terapia, sidomos ne vitet e para te shekullit XX, ku u regjistruan incidence e larte ne mjekete radiologje te aplazise medulare dhe te neoplazive te lekures etj.

Rrezatimi natyral prodhon radionuklidet si tritio  $H^3$  dhe karbonin 14, qe jane elemente struktural te materies se gjalle. Rrezatimi natyral eshte ne dy forma:

- a. valet elektromagnetike (rreze X dhe gama);
- b. grimcat e ngarkuara me energji si rrezet alfa, beta, protonet dhe neutronet, grimcat neutre me energji te madhe. Krahas ketyre dy formave, eshte dhe rrezatimi me energji te vogel i perbere nga fotonet (drita e dukeshme), rrezet ultravjollce dhe rrezet infra te kuqe, ku keto te fundit, pas demtimeve, qe ka pesuar stratosfera (vrime e ozonit), jane bere problem serioz ne shkaktimin e neoplazive te lekures ne popullaten me lekure te bardhe.

Rrezatimi elektromagnetik, me gjatesi te vogel vale, por me frekuence te larte, eshte perkufizuar dhe rrezatimi jo-jonizues. Energjia elektrike, valet e radio dhe mikroondet, drita infra e kuqe e ultravjollce, jane shembuj te rrezatimit jo-jonizues, qe zoterojne energji te krijojne vibracione dhe rrotullime te atomeve ne molekulat biologjike.

Energjia rrezatuese eksiton dhe jonizon materialet biologjike, qe i pershkron. Eksitimi ndodh nga largimi i nje elektroni nga orbita e brendeshme dhe vendosja e tij ne orbitat e jashteme boshe, çka ndikon ne rritjen e reaktivitetit te atomit; ndersa jonizimi konsiston ne largimin e nje elektroni nga orbita e atomit, çka çon ne prodhimin e nje joni me ngarkese elektrike pozitive. Te gjitha format e rrezatimit jonizues e ushtrojne efektin duke spostuar elektronet nga molekulat e atomeve me te cilat ndeshen e kesisoj provokojne jonizimin dhe shperthimin e nje varg ngjarjesh, qe mund te demtojne qelizen perkohesisht ose perfundimisht.

Rrezet X, gama dhe rrezet kozmike, jane rrezatime jonizues. Duhet te rikujtojmë, se rrezatimi jonizues mund te prezantohet dhe ne formen e vleve elektromagnetike, si rreze X te prodhuara ngatubi i Roentegenit, ose si rreze gamma, qe leshohen nga burime natyrale, ose si grimca te leshuara nga shperberja natyrale e radioizotopeve, ose nga akcelerimi artificial i grimcave subatomike. Rrezatimi



korpuskular klasifikohet ne baze te grimcave qe leshojne: alfa, beta, ose elektrone, protone, neutrone, mezone dhe deuterone. Energjia e ketyre grimcave matet ne milion elektronvolt (MeV).

Radioizotopet humbin nga leshimi i grimcave alfa ose beta, ose nga kapja e elektroneve. Ne rastin e radonit, prodhohen izotope intermediare te paqendrueshem, qe me pas shperbehen, duke leshuar grimca alfa. Rikujtojmë se grimcat alfa formohen nga dy neutrone e dy protone dhe kane fuqi te larte jonizuese, por aftesi penetruese te ulet, per arsye te permasave te tyre te medha. Perkundrazi, grimcat beta jane elektrone te leshuara nga berthama e nje atomi, te cilet kane fuqi te ulet jonizuese, por aftesi te madhe depertuese.

Shperberja e radioizotopeve shprehet ne Kyri ( $Ci = 3,7 \times 10^{10}$  shperberje ne nje sekond, ose ne becquerel [Bq], qe eshte 1 shperberje ne nje sekond). Shpejtësia e shperberjes te radioisotopeve shprehet me gjysem jete ( $t_{1/2}$ ), e cila varjon nga disa sekonda deri ne shekuj. Depozitimi ne brendesi i radioizotopeve eshte i rrezikshem, sepse provokon çlirimin e grimcave radioaktive dhe rrezeve gama. Shembull i ketij efekti eshte rasti i perdorimit te radiumi (ne fillim te shekullit XX), per ngjyrosjen e fushes te orave, por me qe gjysem jeta e tij eshte 1638 vjet dhe me qe ka aftesi te perqendrohet ne kockat e skeletit, ne subjektet, qe mbanin keto lloj orash, provokoj shfaqjen e neoplazive te kockave.

Ekziston dhe rrezatimi radioaktiv i kores toksore, i krijuar nga uraniumi dhe radiumi, qe jane nje burim rrezatimi "natyral", i rrezikshem per minatoret, qe punojne per nxjerrjen e ketyre mineraleve.

#### **Rrezatimi jonizues.**

Dozat e rrezatimit jonizues shprehen duke i u referuar njesive matese te intensitetit te tij, qe jane:

- *roentgen*: njesia e ngarkeses e prodhuar nga rrezet X ose rrezet gama, qe jonizojne nje volum specifik ajri;
- *rad*: doza e rrezatimit, qe prodhon absorbimin e 100 erg energji per nje gram ind (1 g ind i ekspozuar ne 1 roentgen rrezesh gama, ekuivalent me 93 erg;
- *gray* (Gy): doza e rrezatimit, qe provokon absorbimin e 1 joul energji per 1 kg ind (1 Gy = 10 rad);
- *rem*: doza e rrezatimit, qe shkakton efekt biologjik nga ekspozimi ndaj 1 rad rreze X ose rreze gama;
- *sievert* (Sv): doza e rrezatimit, qe shkakton efekt biologjik, te barabarte ne ekspozim me 1 Gy rreze X, ose rreze gama. 1 Sv = 100 rem.

Keto matje, ne fakt nuk kuantifikojne direkt energjine e transferuar ne ind dhe nuk tregojne efektin biologjik te rrezatimit, çka ka diktuar perorimin e kriterëve te tjera matese, si psh sistemi LET:

*Transformimi Linear i Energjise (LET)*, shprehet ne elektronvolt per mikrometer dhe tregon sasine e energjise te leshuar per njesi te distances qe pershkon. Kjo vlere varet nga tipi i rrezatimit jonizues, kesisoj LET eshte i larte per grimcat alfa, me i vogel per grimcat beta dhe ende me i vogel per rrezet gama dhe X. Rrezet alfa dhe beta depertojne ne distanca te shkurtra dhe nderveprojne me shume molekula, qe i takojne ne keto distanca, duke i demtuar, ndersa rrezet gama dhe rrezet X hyjne me ne thellesi, por veprojne relativisht me pak me molekulat per njesi te distances qe pershkojne ne inde.

*Efikaciteti biologjik relativ (RBE)*, perfaqeson thjeshte raportin e LET te disa formave rrezatimi, me LET te rrezeve gama te prodhuara nga kobalti dhe nga rrezet X me supervoltazh dhe te paisura me vlere te RBE, te barabarte me 1 njesi.

Krahas karakteristikave fizike te materialeve radioaktive dhe te dozës, efektet biologjike te rrezatimit jonizues varen dhe nga faktore te tjere si p.sh:



- Faktori kohor i lidhur me dozat e perdorura: nje doze e vetme mund te krijojë demtime me te medha, ne krahasim me doza te ndara ose te fraksionuara, sepse pauzat ndermjet dozave i japin kohe qelizës te riparojë demtimet.

- DNA është objekti kryesor i rrezatimit jonizues, prandaj qelizat me ndarje te shpejte jane me te ndjeshem ndaj rrezatimit se qelizat ne qetesi. Qelizat hemo-poetike, gjerninale, epiteli gastrointestinal, epiteli skuamoz, qelizat endoteliale dhe limfocitet jane teper te ndjeshme e pesojne demtime nga rrezatimi, ndersa indi kockor, kartilago, muskulatura dhe nervat jane me rezistente.

- Nje doze e larte e vetme rrezatimi e ushtruar ne te gjithe trupin, është me letale se shume doza rajonale me skematur. Rrezatimi ne doze te vetme vdekje-pruresë është 2, 5 – 4 Gy (250 - 400 rad), ndersa doza 40 – 70 Gy te fraksionuara ne disa jave, qe perdoret ne rastin e terapise kunder kancerit, do te suportohet me mire nga organizmi.

- Qelizat ne fazen G2 dhe M jane me te ndjeshme nga rrezatimi jonizues dhe disa tipa qelizash i ndyshojne modalitetet e pershtatjesh dhe te aftesive riparuese.

- Rrezatimi jonizues shkakton radiolizen e ujit duke prodhuar radikale te lira te oksigjenit, prandaj demtimet qelizore nga rrezet X dhe rrezet gama, shtohen ne prani te oksigjenit hipebarik.

**Efektet e rrezatimit jonizues mbi qelizat dhe indet.** Struktura kryesore qelizore e goditur nga rrezatimi jonizues është DNA, e cila demtohet ne menyre direkte ose indirekte, nepermjet formimit te radikaleve te lira, kryesisht te prodhuara nga radiohidroliza. Kur doza e rrezatimit nuk është aq e larte sa ta prishi transkriptimin e DNA, atehere demtimi është i pajtueshem me jeten, por kur qeliza ndalon ne fazen intermitotike, demtimi behet definitiv.

Kur rrezatimi nderhyne ne mitoze, qeliza peson demtime te pariparueshme dhe vdes, pasi anomalite kromozomike e pengojne ndarjen normale te qelizes. Indet e ndertuara masivisht me qeliza me turnover te larte, shprehin demtime te hereshme nga veprimi i energjise rrezatuese, ndersa indet me pak qeliza dhe me turnover te ulet, pesojne demtime te vogla. Me qe indet formohen nga tipa te ndryshem qelizash, atehere dhe efektet e rrezatimit jane komplekse.

Ne fazen akute, rrezatimi jonizues ne doza te larta (> 10 Gy) shkakton nekroza te qelizave; ne doza ndermjetese (1 – 2 Gy) shkaterron qelizat proliferuese, por nuk shkakton demtime histopatologjike ne doza nen 0,5 Gy. Ne rrezatimet me doza te vogla shkaktohen demtime subqelizore, kryesisht goditet DNA dhe shumica e ketyre qelizave kane aftesi pershtatese e riparuese, ndersa kur qelizat kane demtime te gjera e te pariparueshme te DNA, atehere pesojne apoptoze. Qelizat qe mbijetojne nga rrezatimi, mund te pesojne demtime te voneshme si: mutacione, aberracione kromozomike dhe paqendrueshmeri genike, per pasoje behen malinje, sidomos qelizat me proliferim te shpejte. Shume neoplazi te shkaktuara nga rrezatimi jonizues, formohen pas marrjes te dozave mbi 0, 5 Gy.

Vdekja akute e qelizave, sidomos atyre endoteliale, shkakton disfunksione te organeve dhe pas shume kohe nga ekspozimi ndaj rrezatimit. Qelizat endoteliale, mezatarisht te ndjeshme ndaj rrezatimit, kur demtohen, shkaktojne bllokim te lumenit vaskular, zhvillojne hipovolemi, qe çon ne ulje te kapacitetit reparativ te qelizave parenkimale te demtuara, madje arrijne deri ne atrofi e nekroze iskemike. Dhe demtimet e vazave te sistemit nervor qendror, mund te çojne ne demtime te voneshme, ne se rrezatimi nuk i ka demtuar direkt qelizat nervore.

Demtimi i qelizave nga rrezatimi jonizues, ndikohet dhe nga parametra te tjere, nder te cilet rendisim doza e rrezatimit, kapaciteti i qelizave per autoriparim dhe nga efekti i radikaleve te oksigjenit. Dhe pse efekti i energjise rrezatuese është kumulativ (grumbullues), marrja ne doza te ndara ne intervale kohe, ndih-



mon, qe indi te riparohet ne fazat ndermjetese. Ky aspekt shfrytezohet ne aplikimin e radioterapise, ku pauzat ndermjet seancave, ndihmojne qelizat normale te riparohen me shpejtesi dhe te pesojne demtime me te vogla, ne krahasim me qelizat neoplazike.

Oksigjenimi i indit e amplifikon demtimin indor nga rrezatimi, pasi energjia rrezatuese mund te nderveproje me oksigjenin molekular, duke formuar superokside (radikale te lira), qe rrisin demtimin e strukturave qelizore. Vdekja qelizore nga frenimi i proceseve te ndarjes, varet nga faza e ciklit dhe ndryshon sipas tipit te qelizes; p.sh qelizat e karakterizuar me ndarje jo te shpejte, jane teper te lendueshme nga energjia rrezatuese gjate fazes G2 te ciklit dhe gjate fazes M (mitozes), ndersa jane shume pak te lendueshme gjate fazes S (sintezes DNA) dhe kur hyne ne fazen G1 (pasmitotike).

*Efektet e hereshme:* Rrezatimi jonizues krijon demtime te ndryshme te DNA si formimi i lidhjeve kovalente ndermjet DNA dhe proteinave, ndermjet dy filamenteve te DNA, oksidim dhe degradim i bazave te azotuara, keputje te lidhjeve sheqernafosfate ose keputje te njerit ose te dy filamenteve te DNA. Kur keputet nje filament i DNA, riparimi ndodh brenda 1 - 2 minuta, ndersa kur keputen te dy, demtimi nuk riparohet. Keto forma demtimi provokojne nje numer te madh alteracionesh kromozomike si delecion, çarje dhe traslokime, qe shprehen me çrregullime te mitozes. Keto demtime shkaktohen direct nga rrezet X, ose rrezet gama, ose indirekt nga radikalet e lira te oksigjenit dhe nga derivatet e lipideve te peroksiduara. Radikalet e lira krijojne stress oksidativ, qe aktivizon disa faktor te transkriptimit, si NF- $\kappa$ B, qe rrisin shprehjen genike. Demtimi i DNA nxit gene te ndryshme, ne veçanti genin onkosupresor p53, i cili ndalon ciklin qelizor dhe ne se nuk riparaohet DNA, e çon qelizen ne apoptoze. Kur rrezatimi demton qelizat endoteliale te kapilareve te traktit gastrointestinal, atehere lendohen qelizat staminale te kriptave te kolonit dhe zhvillimohet sindroma intestinale.

Qelizat e goditura nga rrezatimi jonizues manifestojne aneuploidi, tetraploidi dhe poliploidi. Berthama peson fryrje dhe kondensim te kromatines, qe coptohet duke u shoqeruar me çarje te membranes nukleare. Mund te shfaqen qeliza gjigande me berthama polimorfe, ose dhe me shume berthama, qe mbeten te ndryme ne inde dhe per shume vite. Ne rastet me doza te larta rrezatimi, shfaqen shpejt fenomenet e kariopiknozes dhe liza nukleare (vdekje).

Ne citoplazmen qelizore, rrezatimi shkakton edema, perdredhje te mitokondreve, degjenerim te retikulit endoplazmatik, çarje te membranes qelizore etj. Qelizat endoteliale jane mezatarisht te ndjeshme nga rrezatimi, por gjate terapise me rreze kunder tumoreve, ndodhin demtime si ne vazat e neoplazise dhe ne vazat e indit normal. Ne fazen menjehere pas rrezatimit, vazat zgjerohen dhe me pas krijojne eriteme te lekures.

Ne rrezatimet me doza te larta, shfaqen demtime lokale komplekse si enjtje, vakuolizim i citoplazmes, deri shkrirje e qelizave endoteliale dhe nekroza te paretit te vazave te vogla (kapilareve, venulave, arteriolave), qe çojne ne hemoragji ose me trombe endoluminale.

*Efektet e voneshme:* Nje nder nderlikimet e voneshme nga rrezatimi jonizues, qe ndeshet dhe ne terapine antitumorale, eshte fibroza e organeve, qe zhvillohet nga proliferimi fibrokonjukival qe zevendeson parenkimin e humbur dhe qe perfundon me cikatrizim dhe humbje funksioni. Ky kuader mund te jete dytesor nga iskemia ne terren te demtimeve vaskulare, nga vdekjet masive te qelizave parenkimale ose nga humbja e qelizave staminale.

Ne faza te avancuara shihet proliferim i qelizave endoteliale dhe hialinizim i depozitave kolagene, qe trashin tunika media te vazave te gjakut, çka nderlikohet



me ngushtim e bllokim të lumenit vaskular, me pasoja iskemine dhe infaktet indore. Në mekanizmin e fibrozës nga rrezatimi, nderhyjnë citokinat dhe faktorët e rritjes të implikuar në aktivizimin e fibroblasteve dhe depozitimin e kolagenit.

*Karcinogjeneza e lidhur me rrezatimin jonizues:* Ekspozimi profesional ose aksidental ndaj rrezatimit jonizues, ka çuar në rritjen e incidencës të disa tipave neoplazie si të lekures, të leucemive, të sarkomave osteogenike, të karcinomave të gjirit, të mushkerive etj. Zakonisht, këto neoplazi shfaqen pas një periudhe latence, që zgjat 5 – 20 vjet, çka është verifikuar në të mbijetuarit pas shperthimit të bombës atomike në Hiroshima, Nagasaki, Kaukaz, në katastrofen e Chernobyl, në shperthimin e bombës me hidrogjen në Ishujt Marshall, në mjekët e teknikët radiologë dhe në puntoret e minierave të nxjerrjes së uranimit. Në të mbijetuarit në Hiroshima e Nagasaki u shfaqen të gjitha tipat e leucemise me përjashtim të leucemise limfoide kronike. Në veçanti në femijet zhvillohen kanceri i gjirit dhe i tiroides, si dhe të traktit gastrointestinal e të vijave urinare.

Periudha e gjatë e latencës, nga çasti i ekspozimit akut ndaj rrezatimit jonizues dhe shfaqes me vonesë të neoplazive, mund të lidhet me dukurine e quajtur paqendrueshmëria gjenike e nxitur. Analiza kuantitative e indeksit të mutacioneve në qelizat, që i janë nënshtruar rrezatimit në kulturë qelizore, tregon se mutacionet vazhdojnë të shprehen në qelizat, që mbijetojnë dhe pas riprodhimit të shumë gjeneracioneve. Grumbullimi i këtyre mutacioneve të voneshme është pasoje e dëmtimeve permanente të DNA, që nuk riparohen, ose lidhen dhe me mekanizma epigenetikë, si metilimi i alteruar i situseve GpG, ose shkurtimi i telomereve. Gjithashtu konstatohen dhe aberracione kromozomike të voneshme, sidomos në limfocitet humane, të cilët mund të çojnë në zhvillimin e neoplazive dytesore, kryesisht të leucemive, si ndodhë në të sëmurët, që trajtohen me terapi rrezatuese për t'u kuruar nga një kancer.

#### **Dëmtimet nga rrezatimi jonizues në organe dhe në sistemet e organeve.**

Efektet e rrezatimit jonizues mbi organet janë në formë, me intensitet me shprehje të ndryshme dhe janë në varesi të dozës, kohëzgjatjes dhe mënyrave të ekspozimit. Është me interes, të njohim dëmtimet organore, që zhvillohen gjatë rrezatimit jonizues për qëllime profesionale, të cilat po i trajtojmë në vazhdim:

*Sistemi hemopoetik dhe limfonodet.* Janë tepër të ndjeshëm ndaj rrezatimit jonizues. Në dozë të lartë dhe në zonë të gjera ekspozimi, brenda pak orëve verifikohet limfopeni dhe zvogëlim i volumit të shpenetkës dhe i limfonodeve. Kjo gjendje shfaqet pasi shkatërrohen limfocitet qarkulluese dhe në limfonodet, në timus, në intestin dhe në shpenetkë. Në dozë të moderuar, brenda disa javë ose muaji, ndodhë rigjenerimi i prekursorëve hemopoetikë ende të gjallë, që e ripërtëjnë kuotën normale limfocitare hematike. Fillimisht, numri i granulociteve qarkullues rritet, por pas një javë, ndodhë leukopenia. Eritrocitet fillimisht janë radiorezistentë, por pas 2 - 3 javë shkatërrohen dhe zhvillohet anemia.

*Lekura.* Është objekti i parë i veprimit të gjithë tipave të rrezatimeve të jashtme. Disa sektore të lekures janë tepër të ndjeshme ndaj rrezatimeve, sidomos ato me umiditet të lartë si sqetulla, zona inguinale dhe palat e lekures. Lekura e rrezatuar manifeston një spekter të gjere dëmtimesh që shkojnë nga eritema e lehtë (2 – 3 javë), në formimin e veshikave dhe çarja e tyre me pasoje deskvamimin (4 – 6 javë), në radiodermatitë kronike (muaj e vite), deri në shfaqjen e neoplazive. Radiodermatiti kronik prezantohet në formë të ndryshme si njolla hiper dhe hipopigmentimi, me hiperkeratozë, me rënie të flokeve dhe të qimeve (1 – 2 muaj), atrofi e lekures, fibroza e dermes, formim teleangioektazie e ulçeracione (6 muaj – 5 vjet). Në veçanti vazat e dermes pesojnë dëmtime të tipit të sklerohialinozës të intimes dhe degjenerim bazofilik të fibrave elastike.



*Gonadet mashkullore dhe femerore.* Qelizat germinale, jane teper te ndjeshme e te lendueshme nga rrezatimi jonizues, qe shpesh shkaton sterilitet. Ne testikuj, spermatogonet kane ndjeshmerine me te larte dhe ne rradhe me pak spermatocitet, spermatidet dhe speratozoidet. Dementimet qelizore perfundojne ne atrofi, fibroze e hialinizim te tubujve testikular. Qelizat e Sertolit dhe ato intersticiale jane radiorezistente. Ndjeshmeri te larte ndaj rrezatimit jonizues ka dhe prostata, qe peson fibroze dhe atrofi gjenderrore (Fig. 9. 12). Ovocitet jane teper te ndjeshme ndaj rrezatimit e perfundojne ne shkaterrim te folikulit ovarik, per cka steriliteti femeror eshte me i shpeshte se ai mashkullor. Mitra dhe qafa e mitres jane radiorezistente, cka ka sugjeruar perdorimin intrauterin te terapise antikancerogene.

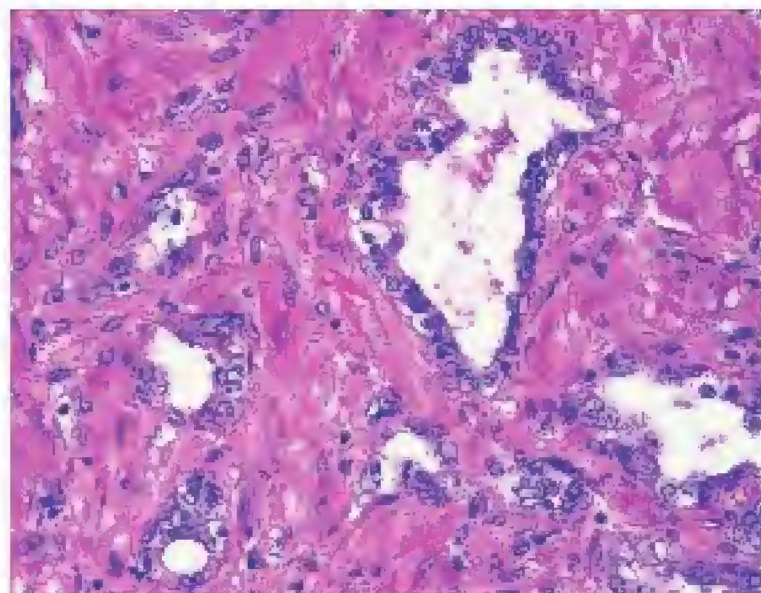


Fig. 9. 12. Fibroze dhe atrofi e prostates.

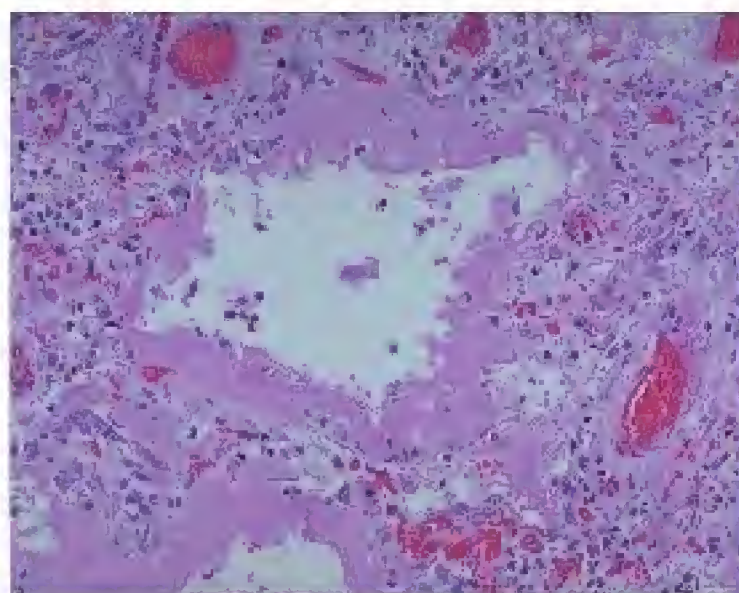


Fig. 9. 13. Sindroma e detresit respirator akut

*Pulmonet.* Ne fazen akute, demtohen qelizat endoteliale te kapilareve alveolar, rritet permeabiliteti vaskular e zhvillohet edema alveolare, formohet eksudati fibrinoz e membranat hialine intraalveolare, te shoqeruara me grumbullim detriti qelizor dhe i masave proteinike, qe perfundojne me hepatizim te segmenteve pulmonare te prekura. Ky kompleks klinikomorfologjik, i shprehur me dispnea dhe reduktim te funksionit te mushkerive, perben sindromen e detresit respirator akut (ARDS) (Fig. 9. 13).

Dementimet e voneshme pulmonare, shprehen me zhvillim fibroze te pareteve alveolare, trashje te crrregullta te pareteve vaskulare, qe ndodh per llogari te zhvillimit te dukurive te hialinizimit te fibrave kolagene te intimes, ndryshime keto, qe shoqerohen me tromboze vaskulare. Ky kuader morfologjik eshte "pneumonia nga rrezatimi", qe manifestohet me invaliditet dhe me vdekshmeri te larte, nga bllokimi fibrotizant alveolokapilar.

*Aparati gastrointestinal.* Trakti i tretjes eshte shume i ndjeshem nga rrezatimi, andaj lendohet shpesh e me te gjitha format e demtimeve nga rrezatimi i thelle. Kjo radiondjeshmeri varion sipas segmentit te apartit tretes, keshtu ezofagu dhe rektumi jane me rezistente, ndersa pjesa tjeter eshte teper lendueshme. Pas ekspozimit me rreze, individet kane humbje oreksi, te perziera, te vjella e shumica diarre te rende, qe vazhdon me dite. Qelizat e epitelit te traktit tretes pesojne te gjitha format e polimorfizmit nukleare dhe citoplazmik, kane anomali mitotike, megjithate keto demtime jane te riparueshme ne pauzat ndermjet rrezatimeve. Ne keto terren shihen edema, hiperemi dhe ulceracione te mukozes, te shoqeruara me demtime te vazave dhe te indit bashkelidhes te submukozes ne te gjitha nivelet e traktit tretes. Keto demtime perfundojne ne zhvillimin e atrofise e te fibrozës te mukozes dhe submukozes, qe krijojne pasoja dhe ne shtresen muskulare, duke u nderlikuar me stenoza te segmenteve te demtuara. Ne doza te larta rrezatimi te nivelit 500 – 1000 rad, demtimet gastrointestinale jane te renda dhe shpre-



hen me te vjella, me diarre, gjendje septike e gjendje malabsorbimi te shoqeruar me dobësi trupore. Humbja e tepëruar e lengjeve çon ne pakesim te volumit te gjakut qarkullues, qe nderlikohet me kolaps kardiovaskular dhe vdekje.

*Truri.* Ne te rriturit eshte relativisht radiorezistent. Dozat mezatarisht te larta te rrezatimit jonizues, lendojne astrocitet dhe neuronet, ndersa ne doza te medha, jane pershkruar demtime te vazave te vogla te gjakut, te nderlikuara me nekroza te trurit dhe te medulles spinale. Dozat e larta 5000 rad, jane vdekjeprures (se pari shfaqet pergjumje, e ndjekur nga konvulsionet, koma dhe vdekje brenda 1 – 2 oreve). Ne periudhen e zhvillimit embrional, truri eshte shume i ndjeshem nga rrezatimi jonizues dhe ne doza te vogla rrezatimi peson demtime te renda, per cka grate shtatzane duhet te mos ekspozohen ndaj ketyre rrezatimeve.

#### **Rrezatimi tërësor i trupit.**

Ekspozimi i pjeseve te gjera te trupit dhe ne doza te vogla rrezatimi, mund te perfundoje me demtime shkaterrimtare. Ne se rrezatimi me doza 10 – 50 rad me rreze X ose gama, mund te mos shkaktoje demtime, ose doza 50 – 100 rad shkakton te perziera, te vjella, lodhje trupore, pakesim te limfociteve dhe granulocyteve, ne te kunderten, sasite e medha 100 – 300 rad energji rrezatuese, te marra ne nje doze te vetme, behen pergjegjese per “sindromen nga rrezatimi akut”. Demtimet e renda vdekjeprures shfaqen pas rrezatimit teresor te trupit ne doza 200 – 700 rad, madje mund te shkaktojne vdekje, ne se nuk nderhyn mjeku me mjekim intensiv reanimator.

Ne rrezatimin akut, demtimet shprehen me prishje te proceseve te rematopoezes, demtohet rende trakti gastrointestinal dhe truri. Ngjarjet e tragjike te shperthimit te bombave atomike, aksidentet ne reaktoret e centraleve atomike dhe efekti i skorieve radioaktive te grumbulluara ne menyre te papersh-atshem ne mjedisin e jashtem, kane evidencuar potencialin shkaterrues te energjise rrezatuese ne doza shume te medha dhe kur ka vepruar ne kohe te shkurter.

#### **9.3.6. Rrezatimi jo-jonizues.**

Jeta e sotme intensive dhe moderne, eshte mbingarkuar me paisje dhe aparatura te shumellojshme, qe gjate funksionimit prodhojne forma te ndryshme energjie te shprehura me ultratinguj, mikroonde dhe rrezet lazer, qe ne teresine e tyre e ne veçanti, e kane ndotur mjedisin global, ate familjar dhe individual, ne nje menyre te tille, sa qe nuk mund te perjashtohen ndikimet, qe mund te kene mbi shendetin e njeriut. Te gjitha keto forma energjie, sot gjejne perdorim te gjere dhe si mjete diagnostikimi e kurimi ne mjekesi, si mjete ndihmese ne aktivitetin shtepiak, por me shume po aplikohen ne industrine moderne.

Njihet efekti shkaterrues i rrezeve lazer mbi qelizat, cilesi kjo qe vazhdon te jete objekt studimi per kurimin e neoplazive malinje. Eksperimentet ne kafshe provojne se mikrovalet shkaktojne demtime te DNA, te shprehur me mutacione te geneve, mund te shkaktojne demtime te kristalinit, ne palcen e kockave dhe ne gjenderrat endokrine. Disa nga keto demtime jane shprehje e efekteve termike qe prodhojne mikrovalet, p.sh furrat me mikroonde, qe konsiderohen nje mjet ndihmes shtepiak, qe ka modernizuar aktivitetin e pergatitjes se ushqimeve. Ne modelet experimentale ne kafshe, eshte provuar se, ultratingujt alternojne transmetimin nervor, madje keto efekte konstatohen dhe gjate perdorimit te tyre per qellime diagnostike ne obsterike-gjinekologji, por dhe ne persona, qe i perdorin keto paisje per pastrimin e mjediseve shtepiake dhe te punes.

Fushat elektromagnetike jo jonizuese te linjave te korentit komun, kane frekuence te ulet, qe shkon nga me pak se 1 cikel/sekond (Hertz - Hz), deri ne 100 GHz per mikrovalet me rreze te gjate dhe per valet e radareve. Opinioni i sotem



është se ekspozimi në fusha magnetite mjedisore me frekuencë 50 – 60 Hz, janë kercënuesë për shëndetin e popullatës e mund të ndikojnë në rritjen e incidencës të leucemive në fëmijet, por studimet epidemiologjike, ende nuk e kanë konfirmuar këtë hamendje.

### 9.3.7. Rrezatimi ultraviolet.

Rrezatimi djellor përbehet nga një spekter valesh nga 200 deri 4000 nm, ku përfshihen rrezet ultra-violet, drita e dukeshme dhe rrezet infra të kuqe. Rrezet ultraviolet përbejnë 3 – 5 % të rrezatimit djellor, që arrijnë sipërfaqen e tokës dhe janë tre llojesh UVA, UVB, UVC.

Prania e ozonit në atmosferë, është me rol mbrojtës ndaj veprimtimit të rrezeve ultraviolet, sepse përthith teresisht rrezet UVC dhe pjesërisht rrezet UVB. Pakesimi shtresë së ozonit çon në shtimin e ekspozimit ndaj rrezeve UVB, madje dhe të një sasi të vogël të rrezeve UVC. Kjo rrethane është shoqëruar me rritje 2 – 5 % të incidencës të neoplazive të lëkurës në popullatën botërore. Për t'u mbrojtur nga veprimi i rrezeve ultraviolet, shërbejnë xhamat e dritareve, të cilët përthithin këto rrezet, por lejojnë rrezet UVA. Gjithashtu kremat dhe filtrat diellore, i përthithin, ose i bllokojnë UVB dhe UVA në grade të ndryshme.

Rrezatimi djellor është i domosdoshëm për jetën, por në vetevetë, rrezatimi ultraviolet ka dhe ndikime dëmtoese mbi shëndetin, duke u shprehur me plakje të parakoheshme të lëkurës dhe me zhvillimin e neoplazive në lëkurë.

Efektet akute të UVB dhe të UVA zhvillohen në kohë të shkurtër dhe janë reversibel, të shprehura me eritema, pigmentazione, por dhe me dëmtime të qelizave Langerhans dhe të keratinociteve të epidermes. Në varësi të intensitetit të këtyre rrezeve, eritema, edema dhe inflamacioni akut, mediatohen nga histamina dhe mastocitet e dermes, nga sinteza e metaboliteve të acidit arakidonik dhe nga prodhimi i citokinave proinflatore si IL-1. Rrezet UVA nxisin oksidim të melaninës, që shprehet me nxirje të shpejtë e kalimtare të lëkurës, ndërsa UVB e shtojnë numurin e melanociteve, zgjatjen dhe shtrirjen e proceseve dendritike, si dhe transferimin e melaninës në keratinocitet.

Si rrezet UVB dhe UVA shkaktojnë pakesimin e qelizave të Langerhans dhe reduktojnë procesimin e antigenit në epidermë. Rrezet UVB shkaktojnë apoptozë të keratinociteve të epidermes, formojnë qeliza diskeratozike të njohura me emërtimin “qelizat e djegies”. Ekspozimet e përsëritura me rreze ultraviolet, krijojnë alteracione degenerative të elastinës dhe të kolagenit, shtojnë metalproteazat e shtrojes, që e degradojnë kolagenin e dermes, duke u shprehur me rrudhjen e lëkurës, me elastoza solare, me pigmentime të çrregullta, që tregojnë plakje të parakoheshme të lëkurës. Këto dëmtime të indit bashkëlidhur, në kohë shtohen e behen të parikthyeshme.

Mendohet se dëmtimi në lëkurë nga UVB i dedikohet prodhimit të radikaleve të lira të oksigjenit dhe dëmtimit të kromoforeve të brendshme si të melaninës. Rrezatimi ultraviolet dëmton dhe DNA, me pasoje formimin e dimereve ndërmjet pirimidinave fqinje në të njëjtin filament DNA, si psh formimi i fotoproduktit pirimidina-pirimidone, keputja e filamentit dhe krijimi i lidhjeve kovalente ndërmjet DNA e proteinave. Në lezionet prekanceroze dhe malinje, identifikohet një spekter i gjere mutacionesh të genit p53, çka konfirmon rolin e rrezeve ultraviolet në zhvillimin e kancerëve të lëkurës. Ekspozimi ndaj UV nxit një seri alteracionesh molekulare, që janë perkufizuar si “përgjigjia ndaj rrezeve ultraviolet”, madje kjo rrugë aktivizon RAS, që çon në prodhimin e MAPK (Protein Kinaza Aktive nga Mitogenet) dhe të protoonkogeneve qelizore. Gjithashtu mendohet se dimeret e timidines, të prodhuar nga rrezet ultraviolet, nxisin rrugën e



perqendruar ne genproteinen p53, ne menyre analoge si keputja e DNA nga irrezatimi jonizues. Roli i riparimit te DNA, si mekanizem mbrojtës ndaj neoplazive te lekures, behet i qarte ne rastet e neoplazive. qe zhvillohen nga irrezet ultraviolete ne te semure me xeroderma pigmentosa.

#### 9.4. SËMUNDJET NGA KEQUSHQYERJA

*Ushqimi është kura më e mirë për të gjithë.*  
Hipokrati.

Garantimi i prodhimeve ushqimore dhe ushqyeshmeria korrekte e popullates, mbeten ende problemi global i shoqerise se soteme. Thënia e Hipokratit *“ushqimi është kura më e mirë për të gjithë”*, është aktuale ne realitetin e sotem, kur pothuajse gjysma e popullates boterore ushqehet ne menyre te pa pershtateshme, ose vuan nga uria dhe lufton te mbijetoje.

Lendet ushqimore jane themelore per jeten, por kur permbajne perberes dentuese (natyrale dhe lende shtese), behen te rrezikeshme per shendetin dhe per jeten e perdoruesve. Per te argumentuar opinionet mbi rendesine e vlerave cilesore te ushqimeve, kujtojmë se, shume autore sot insistojne se kancerogenet natyral bimore, jane nje kercenim i madh e i vazhdueshem, me shume, se ç’jane mbeturinat e pesticideve bujqesore dhe helmet industriale.

Ne vendet e botes se tretë dhe ato te pazhvilluara, varferia po mundon miliar-da njerez, qe vuajne nga nenushqyerja proteiko-energjitike, ndersa ne vendet e zhvilluara, incidenca e larte e semundjeve te bollëkut si aterioskleroza, diabeti, mbidhjamoshja, hipertensioni arterial, lidhen me teprimin ne ushqyerje dhe jeten sedentare. Faktoret kryesore te semundjeve nga kequshqyerja jane:

- pamjaftushmeria e ushqimeve, ose pamjaftushmeria dietetiko-kuantitative, qe çon ne gjendje denutricioni dhe hypnutricioni;
- cilesia e keqe e ushqimeve, ose deficietet dietetike kualitative;
- mbiushqyerja, qe provokon dhjamosjen, ateroskleroze etj.

*Kequshqyerja (malnutricioni), është status patologjik, qe perkafton nje organizem, te cilit nuk i jane plotesuar ne kohe kerkesat nutritive cilesore dhe sasiorë.* Pra, flitet per kequshqyerje, kur organizmi i njeriut vuan nga vlerat e uleta ose nga mungesa e nje ose e disa perberesve kryesor te dietes alimentare, si te proteinave, aminoacideve, acideve yndyrore esenciale, vitaminave, kriprave minerale, por dhe nga mangesite ne uje dhe oksigjen, te cilat mund te çojne ne gjendje te njejta, me ato nga kequshqyerja. Është provuar, se per te mbajtur nje gjendje shendetesore optimale, njeriut i nevoiten rreth 48 substanca ushqyese kryesore.

Gjate ushqyeshmerise korrekte organizmi merr:

- a. energji ne formen e karbohidrateve, yndyrnave, proteinave;
- b. materiale plastike: aminoacide esenciale dhe joesenciale (sinteze e proteinave strukturale e jostrukturale) dhe yndyrnat (sinteza e lipideve);
- c. grupi i vitaminave, qe shfrytezohen si koenzima, ose hormone per zhvillimin e proceseve metabolike;
- d. kripra minerale si hekuri, jodi, kalciumi, kobalti, fosfatet, seleni, zinku etj, qe shfrytezohen si elemente strukturale.

Tipat e ndryshem te kequshqyerjes (kalorike, proteinike, lipidike, vitaminike, hidrominerale), zhillohen ne rreathanat, kur mungojne keto substanca, ose kur merren me teprice, ose nga dizekuilibri i metabolizimit te tyre ne organizem.

Kequshqyerja mund te jete paresore ose dytesore.



Ne *kequshqyerjen paresore* mungojne ne djete nje, ose te gjithe perberesit nutritiv, ose kur ndonjera nga lendet merret ne menyre te tepruar. Shkaqet e kequshqyerjes paresore jane te shumta, por dhe shprehjet e saj klinike jane shumeformeshme. Nder faktoret, me ndikim ne kequshqyerje rendisim rrethanat mjedisore e politiko-sociale, niveli i ulet i mireqenies, mungesat ne prodhimet ushqimore, paragjykimet ne ushqyerje, perdorimi i perditshem i ushqimeve te rafinuara ose te konservuara dhe te atyre te gatuara keq etj. Ne disa vende te Azise, Afrikes dhe ne Ameriken e Jugut, varferia masive eshte shkak themelor i incidences se larte te kequshqyerjes se popullates, e manifestuar me vdekshmeri te larte, sidomos ne moshat feminare.

*Kequshqyerja dytesore*, ndodh kur elementet ushqimore jane ne perberje te dietes, por organizmi i perthith keq, i perdor ne menyre te papershtateshme, ose i eliminon duke krijuar humbje te tepruar te tyre, ose zhvillohet kur rriten kerkesa e organizmit per keto lende.

Kequshqyerja paresore mund te nderlikohet me kequshqyerje dytesore. Semundjet nga mungesat alimentare, lidhen me karakterin progresiv, ose intermitent te cregullimeve ne ushqyerje deri sa arrijne te manifestojne kuadrin final klinik, qe e shpreh semundjen specifike.

Semundja nga kequshqyerje fillon kur ne ushqimet mungojne lendet kryesore, kur sasia dhe cilesia e marrjes ditore jane te pamjaftueshme dhe kur harxhohen rezervat trupore te elementeve ushqyes. Kur pakesimi i elementeve te ndryshme ushqimore arrine pikat kritike, atehere kjo gjendje interferon me raksionet biokimike normale te organizmit, cka manifestohet me renie ne peshe, dobesi trupore, depresioni, zhvillohen funksione anormale gastrointestinale dhe cregullime te tjera si p.sh femijet kane vonese zhvillimi fizik e mendor, shpeshtohen infeksionet, zgjatet ecuria dhe graviteti i semundjeve te tjera dhe kurohen me veshitresi etj. Rastisja e larte e semundjeve malnutritive lidhet me faktor te shumte, qe jane te pranishem ne shoqerine e vendeve te varfera, por dhe te vendeve te zhvilluara. Keto faktore mund t'i grupojme si me poshte:

- Varferia, e krijuar nga niveli i ulet i zhvillimit social-ekonomik, nga katastrofat natyrale dhe nga luftrat, eshte burimi kryesor i rritjes te incidences dhe vdekshmerise nga semundjet malnutritive. Sot ne bote llogariten 180 milion femije skllavë, 150 milion femije te kequshqyer, mbi 120 milion femije, qe nuk shkojne ne shkolle, ndersa 12 milion femije nen 5 vjec vdesin nga semundje, qe mund te parandalohen me vaksinime etj. Ne familjet e varfera te disa vendeve te Afrikes, te Azise dhe Amerikes Qendrore e Jugore, ndeshet shpesh nje semundje, qe prek femijet me defiqite proteinike, e njohur ne Afrike me emertimin *Kwashiorkor*, qe manifestohet me shenja klinike tipike: floke te kuq, njolla te shumta dizpigmentimi e trashje e lekures, edema, anemi dhe cregullime gastrointestinale.

Aktualisht, jane ende problematike gjendjet e nenushqyerjes te femijeve, qe shprehen me renie te dukeshme ne peshe, te emertuara hipotrofia ponderale (distrofia ponderale), te cilat zakonisht zhvillohen nga djeta te dizekuilibruara, nga aplikimi i dietave te njeaneshme me karbohidrate e yndyrna dhe te varfera ne proteina. Edhe ne vendet e zhvilluara, statistikatat tregojne nje perqindje te larte popullate te kequshqyer, e shprehur me femije obeze (20 – 30 % ne USA dhe ne Europen e Bashkuar), me anemi dhe me zhvillim fizik jo normal, ndersa ne te rritur obeziteti nderlikohet me diabet, aterioskleroze, hipertension arterial dhe me hiperuricemi.

- Alkoolizmi kronik. Alkoolistet kane mungese vitaminash (tiamina, piridoksina, folati, vitamina A), si pasoje e perdorimit te dietave me mungesa ne keto lende, por dhe nga cregullimet e perthithjes gastrointestinale, nga difektet ne magazi-



nimin dhe shfrytezimin e tyre, nga rritja e kerkesave metabolike dhe nga humbjet e ketyre lendeve. Mungesa e tiamines ne alkoolistat shkakton demtime te pakthyeshme ne tru, te shprehura p.sh me psikozen e Korsakoff.

- Semundje akute dhe kronike. Ne ecurine e shume semundjeve akute e kronike, rritet metabolizmi bazal (subjektet me djegie dyfishohet), çka e ben te domozdoshme shtimin e lendeve ushqimore ne djete. Ne rast se nuk vleresohet ky aspekt, atehere te semuret manifestojne kequshqyrje dhe dobesim te ndjeshem, qe mund te arrije deri ne kaheksi.

Nje kuader te veçante krijojne sindromet e malabsorbimit ne semundje genike dhe metabolike, ose nga perdorimi i ilaçeve me veprim bllokues ne perthithjen e disa lendeve ushqyese; pas nderhyrjeve kirurgjikale ne traktin tretes, pas rezeksioneve te gjera te zorres e te stomakut, ne semundjet infektive te aparatit tretes.

- Autokufizimi djetetik. Nuk jane te paket personat, qe vuajne nga anoreksia nervore, nga bulimia dhe nga çrregullime "pak te dukeshme" te oreksit, si ndodh me te semuret, qe kane frike nga semundjet kardiovaskulare, per pasoje marrin sasi te pakta ushqimesh, ashtu si dhe femrat e moshave te reja, qe reduktojne ne menyre te skajshme ushqimet, pasi kerkojne te dobesohen per elegance.

Kuadri i gjere dhe problematik i shprehjes te kequshqyerjes, sugjeron domozdoshmerine e perdorimit te djetave te ekuilibruara, te cilat favorizojne zhvillim fizikopsikik normal dhe garantojne nje jete mezatare te pritshme me te gjate.

#### 9.4.1. Kequshqyerja proteiniko-energjitike (KPE).

Kequshqyerja proteiko-energjitike eshte semundje, qe prek rreth 45 % te popullates ne vendet e botes se trete, madje eshte shkak kryesor i vdekshemrise ne femijet me moshe nen 5 vjeç. Ne KPE, perfshihen sindrome klinike, qe shfaqen pas marrjes te djetave proteiniko-kalorike te papershtateshme, ne krahasim me kerkesat e organizmit. Ne plan funksional, ne trupin e njeriut ekzistojne dy forma proteinash: 1. mjedisi proteinik somatik, i perfaqesuar nga muskujt e skeletit; 2. mjedisi proteinik visceral, qe perfaqesohet nga organet, kryesisht nga melçia etj. Keto mjedise implikohen ne menyra te ndryshme ne kequshqyerje, sidomos ne femijet, ku mjedisi somatik demtohet rende nga kequshqyerja (marasma) ndersa demtimi i mjedisit visceral eshte tipik per semundjen e Kwashiorkor.

Diagnoza e KPE, ne format e lehta dhe te moderuara, bazohet ne disa parametra si, krahasimi i peshes trupore me gjatesine, vleresimi i depove dhjamore, vleresimi i mases muskulare dhe i proteinave serike. Katabolizimi i shtuar i proteinave ne mjedisin somatik provokon ulje te mases muskulare, qe shprehet me zvogelim te perimetrit te krahut e te kofshes, kurse vleresimi i pranise serike te proteinave (albumina, transferina etj), jep te dhena mbi perberjen e mjedisit proteinik visceral. Pershkruhen dy tipa kryesor KPE, qe jane:

##### **Marasma.**

Kur ne rastet me kequshqyerje, pesha trupore e individit zbret 60 % te vlerave te peshes normale per moshë dhe seks, atehere flitet per marasma (tretje, dobesim i rende). Ne praktiken mjekesore, per te perkufizuar gjendjen e marazmes ne femijet e vegjel perdoren termat distrofia, apo hipotrofia, ndersa format e renda emertohen atrofia ponderale. Keto situata shprehen me vonesa ne rritjen trupore, me ngathtësi mendore, me humbje te mases muskulare, madje me atrofi muskulare, qe eshte pasoje e katabolizmit dhe humbjes proteinike te mjedisit somatik.

Mjedisi proteinik visceral, qe eshte teper kritik per mbijetesen e femijeve, lendohet ne menyre me te moderuar, madje niveli serik i proteinave mund te jete normal ose lehtesisht i ulur. Keto modifikime muskulare shoqerohen me humbje te depozitave dhjamore te nen lekures, qe zakonisht shfrytezohen si burim ener-



gjie. Nga humbja e masës muskulare dhe e dhjamt të nënlekures, femija prezantohet me gjymtyret e holla, koka e madhe në raport me trupin, sytë të futur thellë në zgavra dhe me shikim të humbur, lekura rrudhoset dhe lëshohet. Keto shenja në teresinë e tyre perkufizojnë të ashtuquajturin “femija i plakur”.

Në këto terren marzme zhvillohet anemia, që është manifestim i deficienteve vitaminike dhe imunitare, sidomos i imunitetit të ndërmjetësuar nga qelizat T. Keto rrethana favorizojnë infeksionet, që janë një stress shtesë në një organizëm kesisoj të dobësuar dhe të lodhur, ku ndodh ndërveprim sinergjik i infeksionit me kequshqyerjen, që së bashku e rëndojnë gjendjen e femijes. Semundjet diarreike, infeksionet e aparatit respirator dhe semundje të tjera, kanë ecuri me të rëndë e shpesh janë me pasoja kritike për shëndetin dhe jetën e femijeve. Pasojat lidhen me rrethanat e më poshtme:

- trupi i femijes i ushqyer keq dhe me mungesë të ndjeshme proteinike e vitaminike, humb aftësitë për të prodhuar antitropa;
- mungesa e vitaminës A, i dobëson epitelet dhe ul barrierat ndaj infeksioneve;
- deficieti në hekur, shoqërohet me probleme në funksionin e sistemeve respiratore të hemoglobines, mioglobines, të citokromeve dhe në zhvillimin e anemisë;
- kequshqyerja në periudhën e moshës së gjrit (sidomos në 6 muajt e parë), kufizon ndarjen e qelizave të trurit, madje është konstatuar se femijet e lindur nga nëna të ushqyera mirë kanë zhvillim intelektual më të lartë, se femijet e lindur nga nëna me kequshqyerje proteinike. Vonesa në zhvillimin mendor të këtyre femijeve ndodh nga çrregullimi metabolizmit të aminoacideve histidina e fenilalanina.

#### **Kwashiorkor.**

Perfaqeson formën më të rëndë të kequshqyerjes, e cila shfaqet kur humbja e proteinave është më e madhe se reduktimi kalorik total. Është forma komune e kequshqyerjes në femijet afrikane, sidomos në femijet e lindur në intervale të vogla kohe, madje bazuar në këto fakt, emërtimi *kwashiorkor*, është marrë nga gjuha ganeze, që saktësisht do të thotë: “semundja që godet femijen e parë, kur lind femija i dytë”, pra femija më i madh privohet nga ushqyerja me qumësht gjiri, pasi nëna është e detyruar ta përdor për femijen e dytë. Në keto rrethana, ushqyerja e femijes së madh, plotësohet në dhënjën e ushqimeve të ndryshme, sidomos me karbohidrate.

Mungesat proteinike në ushqyerje, shprehen me humbje të mjedisit visceral, çka çon në hipoalbuminemi dhe në edema të gjeneralizuara në këta femijë, për çka kjo gjendje është quajtur *marasma edematose*.

Femija me Kwashiorkor humb 60 – 80 % të peshës normale, por kjo gjendje, ashtu si dhe humbja e ndjeshme e depozitave dhjamore nënlekure, maskohen nga edema e gjeneralizuar nga retensioni i likideve. Lekura peson dizpigmentim, ka vatra hipopigmentimi, që alterojnë me vatra hiperpigmentimi dhe zona të deskamuara (rjepje). Melçia është e mbingarkuar me dhjamë. Nder shenjat e tjera janë karencat vitaminike dhe defektet imunitare, të shprehura me rritje të shpërndarjes së infeksioneve. Floket e humbin ngjyrën normale, shihen alternim i zonave të zbehta (flokë ngjyrë të kuqe), me zona të errëta (flokë ngjyrë kafe), madje këta femijë shpesh kanë rënie të floqeve në pjesën e sipërme të kokës.

KPE shprehet me një kompleks dentimesh kliniko-morfologjike:

- a. prapambetje në zhvillim fizik e psikik, që është më i dukshëm në marasma se në Kwashiorkor;
- b. edema periferike, që janë tipike në Kwashiorkor;
- c. humbja e masës dhjamore të trupit dhe atrofia muskulare, që ndeshen në të dy format, por më të theksuara janë në marasma.



*Morfologjia.* Melçia, ne Kwashiorkor (jo ne marasma) është e zmadhuar, e dhjamosur, ndersa zhvillimi i cirrozës është dukuri e rrallë. Ne sindromën Kwashiorkor dhe rrallë ne marasma, epiteli i zorrës së hollë prezanton ulje të indeksit mitotik të qelizave në kriptet gjendërore, që bashkeshoqërohet me atrofi të mukozës, humbje të vileve dhe të mikrovileve.

Keto rrethana morfologjike çojnë në uljen e sipërfaqes përthithëse të zorrës dhe pakesimin e enzimave intestinale, çka manifestohet me deficiet të disaharidozës. Fëmijet, fillimisht mund të mos i përgjigjen mirë një djete me baze qumështi, por gjatë trajtimit me djete normale, demtimet e zorrës reduktohen e fëmija rimerr veten. Në të dyja keta gjendje (marasma, Kwashiorkor), palca e kockave është hipolazike e shprehur me pakesim të prekursorëve të eritrocitëve, me anemi mikrocitike hipokromike, ndersa në mungesë të folateve, mund të zhvillohet anemia mikromakrocitike. Për demtimet në tru, mendimet janë kontradiktore. Sipas disa autoreve, fëmijet e lindur nga nëna të kequshqyera (vuajnë nga KPE), kanë demtime atrofike të trurit, të shprehur me numër të reduktuar neuronesh dhe me defekte në mielinizimin e lëndës së bardhë, por autore të tjerë nuk e konfirmojnë këtë kuader.

#### **Anoreksia nervore dhe bullimia.**

Anoreksia nervore shprehet me mosngrenie të paramenduar, pra një formë agjërimit, që çon në humbje të ndjeshme të peshës trupore; ndersa në bullimia i semuri hane me shumë lakmi dhe me pas i vjellë gjithçka që ka ngrënë. Të dyja keto gjendje, zakonisht verëhen në femrat e moshave të reja, që janë të obsesivuar nga marrezia për t'u dobësuar sa më shumë, që të prezantohen elegante.

Kuadri klinik i anoreksisë nervore, përgjithësisht ngjane me atë të kequshqyerjes proteiniko-energjitike, por me veçori, që në anoreksinë nervore mbizotërojnë efektet mbi sistemin endokrin, që shprehen me shenja klinike të natyrës endokrine. Shpesh, keta femra kanë amenoreë, që është rezultat i pakesimit të sekretimit të gonadotropinës (GnRH), që çon si pasojë në pakesimin e sekretimit të hormonit luteinizues (LH) dhe follikulinostimulues (FSH). Pakesimi i sekretimit të hormoneve të tiroides, krijon intolerancë ndaj të ftohtit, bradikardi, konstipacion dhe modifikime të lëkurës e të flokëve. Lëkura bëhet e thatë, skuamoze dhe mund të marrë ngjyrë të verdhë, si pasojë e shtimit të karotenit në gjak. Në varesi të niveleve të ulta të estrogeneve, ulët densiteti i kockave, që imiton osteoporozën e postmenopauzës. Në këtë terren shfaqet anemia, limfopenia dhe hypoalbuminemia. Një nderlikim i rëndë i anoreksisë nervore është aritmia kardiale nga hipokalemia, që çon dhe në vdekje të papritur.

E semura me bullimi, ha me shumë lakmi sasi të mëdha ushqimi, kryesisht karbohidrate, që me pas i vjellë. Klinikisht shprehin çrregullime menstruale, sidomos amenorrhea (50 % e rasteve), ndersa gjysma tjetër, që arrijnë të mbajnë një peshë trupore stabile, ka nivel normal të gonadotropinave.

#### **9.4.2. Deficiet vitaminike.**

Patologjitë e lidhura me deficiet vitaminike, aktualisht ndeshen rrallë në kuadrin e tyre klasik, megjithatë kequshqyerja, si çrregullim i përgjithshëm, implikon dhe grupin e vitaminave. Me të dukeshme keto dukuri shihen në popullata që jetojnë në gjendje varferie, sidomos në fëmijë, në adultet e në grate shtatzëna. Mungesat specifike të vitaminave takohen dhe në rrethana disfunksioni të traktit biliar e pankreatik, në sindromet e malnutricionit intestinal, të cilat manifestohen me mungesa të një ose të disa vitaminave.

Në 13 vitaminat e nevojshme për shëndetin e njeriut, 4 prej tyre janë liposolubile, ndersa të tjerat janë hidrosolubile. Shumica e vitaminave merren me ane



te djetes, por disa sintetizohen nga vete organizmi si p.sh vitamina D, e cila perpunohet nga prekursorët steroidë; vitamina K dhe biotina sintetizohet nga mikroflora intestinale; niacina nga aminoacidi triptofan etj.

Mungesat e vitaminave mund të jenë primitive (djeta e varfer me vitamina), ose dytesore nga çrregullime të perthithjes intestinale, nga defekte të transportimit në gjak, nga çrregullimet në magazinimin në inde, ose nga çrregullime të konversionit metabolik.

#### **Mungesa e vitaminave liposolubile.**

Vitaminat A, D, E e K, sidomos pjesa e tyre e marre me djete, magazinohen dhe shfrytezohen lehtësisht nga inde. Perthithja e këtyre vitaminave bëhet me vështirësi në rastet me semundje, që prishin perthithjen e yndyrnave në aparatit tretës. Hipovitaminozat A dhe D janë manifestime të keqshqyerjes paresore dhe ndeshen shpesh në popullatën me kushte të ulta social-ekonomike. Hipovitaminozat E dhe K, janë të rralla dhe lidhen me mekanizma të veçanta patogenetike.

#### **Vitamina A.**

Perfaqeson një grup perberesish kimike natyral dhe sintetik me aktivitet e funksione që ngjajnë me hormonet. Forma më e rendesishme dhe më aktive është *retinoli dhe esteri i tij*, që është forma e magazinuar në inde të kësaj vitamine. Retinoli, kur oksidohet, prodhon aldehidin retinal (izomer i pigmentit viziv) dhe acidin retinoik (nderhyne në rritjen dhe diferencimin qelizor), dy forma keto, që shprehin aktivitetet biologjike të vitaminës A.

Burimet kryesore dietetike të vitaminës A janë prodhimet shtazore, me përmbajtje kryesisht retinilesteresh, dhe prodhimet vegjetale, të cilat përmbajnë sasi të mëdha karotenoidi, një previtaminë ( $\beta$ -karoteni), që metabolizohet për të formuar vitaminën A aktive. Ashtu si për yndyrnat, tretja dhe perthithja e karotinit dhe e retinoideve, bëhet në prani të lëngut biliar dhe të enzimave pankreatike.

Funksionet e vitaminës A janë: a. mbajtja e shikimit me dritë të reduktuar; b. fuqizon diferencimin e qelizave epiteliale të specializuara; c. rrit forcat imuno-aktive ndaj infeksioneve, në veçanti në fëmijet; d. retinoidet,  $\beta$ -karoteni e disa karotenoide janë antioksidant dhe fotoprotektiv.

Krahas rolit themelor në proceset e komplikuar të shikimit (prania e këter pigmenteve fotosensibel në qelizat e retines), vitamina A ndikon dhe diferencimin e qelizave epiteliale të specializuara, si ato mukoprodhuese të gjenderrave dhe të epitelit sipërfaqësor të mukozave. Në rastet me mungesë të vitaminës A, epiteti gjendërror dhe ai sipërfaqësor i mukozave, pëson metaplazi skuamoze dhe hiperkeratinizim. Mekanizmi i metaplazisë nuk është plotësisht i qartë, megjithatë në kultura indore është vërtetuar se acidi retinoik rregullon shprehjen gjenike të një grupi receptoresh qelizorë dhe proteinash sekretuese, përfshi receptoret e rritjes qelizore, për pasoje në mungesë të tij, prishet rregulli i diferencimit të qelizave epiteliale. Për acidi retinoik ka efekt antikancerogjen, çka provon se vitamina A dhe karotenoidet mund të kenë ndikime në parandalimin e kancerit. Ky mendim është konfirmuar në një studim shumëvjeçar, të kryer në gra nën 40 vjeç, të operuara me kancer të gjirit dhe të trajtuara me ilaçin *fenretinide* (analog sintetik i retinoli-vitamina A), nga rezultatet se ky ilaç parandalon zhvillimin e recidivave të karcinomave të gjirit (2006). Njëkohësisht, karotenoidet kanë funksione antioksidante dhe mund të parandalojnë veprimin mutagen të oksidantëve (radikaleve të lira) dhe në këtë mënyrë kryejnë veprim antikancerogjen.

Vitamina A ndikon në rritjen e imunitetit ndaj infeksioneve. Ky rol lidhet me aftësinë që ka për të stimuluar sistemin imunitar nëpërmjet formimit të metabolitit 14-hidroksiretinol. Në fazën akute të infeksioneve, reduktohet formimi i proteinës, që lidh retinolin në melçi, çka çon në ulje të retinolit qarkullues



dhe reduktim të disponibilitetit të vitaminës A. Përdorimi i vitaminës A në terapinë e sëmundjeve infektive, ndikon në përmirësimin e kuadrit klinik të sëmurit dhe shërimin e shpejtë, në krahasim me të sëmurët që nuk marrin këto vitamina.

*Hipovitaminoza A.* Perfaqësohet me një grup patologjishe, që prekin popullatën me kequshqyeshmëri të përgjithshme, ose manifestohet si deficiet dytesor në individë që vuajnë nga sëmundje me keqperthithje intestinale të yndyrave.

Një ndër manifestimet më të hershme të mungesës të vitaminës A është prishja e shikimit, sidomos në dritë të dobët, e ahtuquajtura nictalopia. Fakti që vitamina A dhe retinoli marrin pjesë në proceset e diferencimit të qelizave epiteliale, kur kemi mungesë të tyre, shfaqen një seri modifikimesh të rëndësishme në sy, që në mënyrë komplekse shprehen me xeroftalmi (tharja e syve), e cila fillon me tharje të konjunktivave dhe më pas preken epitelit lakrimal dhe ai mukosekretues i gjenderrave të lotëve, që shndërrohen në epitel të keratinizuar. Kështu demtimit çojnë në grumbullimin e detritëve keratinikë në pllaka të vogla opake (njollat e Bitot) dhe formimin e erozioneve në sipërfaqen e kornesë, e cila rrudhet, zbutet deri në shkaterimin (keratomalacia), të ndjekur nga cikatrizimi dhe dalja e kristalinit, që në tërësi perfundojnë me verbim të sëmurit.

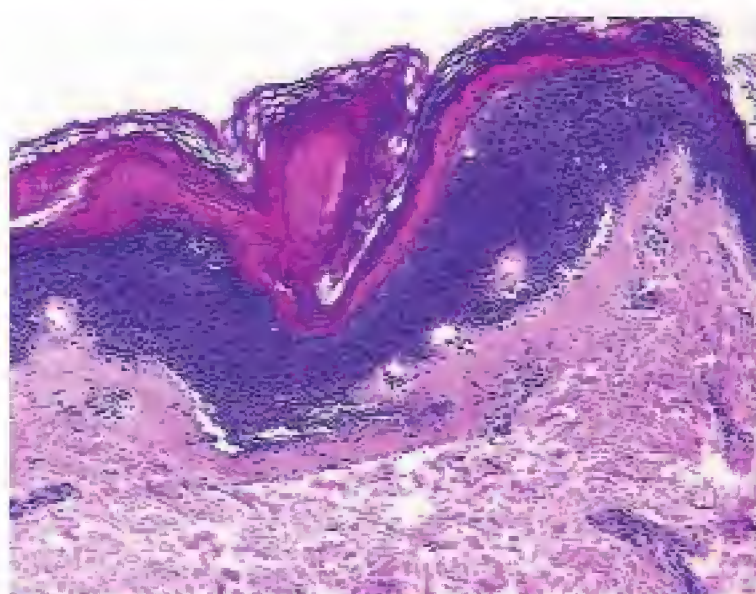


Fig. 9. 14. Hiperkeratoza dhe parakeratoza e epidermes në hipovitaminozën A.



Fig. 9. 15. Humbja e densitetit kockor dhe osteopenia në osteomalacia.

Hipovitaminoza A manifestohet në lëkurë me dukuri parakeratoze, çrregulime në rënditjen e qelizave epiteliale dhe me dukuri hiperkeratoze (Fig. 9. 14). Në mukozën e traktit respirator, gastrointestinal, urinaro-genital dhe në epitelin gjendëror duktal të pankreasit, zhvillohet metaplazi e epitelit.

Një rrethancë e veçantë morfopatogenetike është metaplazia e epitelit të vijave urinare, që shoqërohet me deskuamim të detritëve keratinikë, që formojnë një mikrobërthamë, rreth të cilit grumbullohen kriprat minerale, çka perfundon me formimin e gurëve urinarë. Hiperplazia dhe hiperkeratinizimi i epidermes, formojnë tapa keratinikë në duktuset e gjenderrave sebace dhe sudoripare, që perfundon me dermatozë follikulare (akne) ose papulare.

Metaplazia nga mungesa e vitaminës A, në epitelin e traktit respirator krijon humbje të sekrecioneve mukozë dhe prishje të aparatit mukociliar, që favorizojnë zhvillimin e infeksioneve bronkopulmonare. Në pankreas, qelizat pavimentoze të deskuamuara dhe detritet qelizorë, arrijnë të bllokojnë duktet e vegjël pankreatik, çka çon në retension të sekrecioneve pankreatike.

*Toksiciteti nga vitamina A:* Edhe pse dukuri e rrallë, mbingarkesa akute, ose kronike me vitaminë A, manifestohet me gjendje toksike nga hipervitaminoza. Në këto kuader rezultojnë se esterit i retinolit dhe acidi retinoik, janë më toksik se sa retinoli, ndërsa analogët sintetikë janë më pak toksikë.



Intoksikimi akut, mund të ndeshet në fëmijet e vegjel, kur u jipen mbidoza të retinilestereve ose acid retinoik, që krijojnë hipertension endokranial të shprehur me dhimbje koke, të vjella, edema papillare. Në të rriturit mund të shfaqen dhe shenja neurologjike.

Intoksikimi kronik shprehet me rënie në peshe, të vjella, tharje të mukozave, dhimbje kockash dhe artikulacionesh, hiperostoze, hepatomegali me demtime parenkimale dhe fibroze portobiliare. Në fëmijet e moshës së gjrit ndodh mbyllje e parakoheshme e fontanelles, çka nderlikohet me rritje të presionit endokranial dhe zhvillimin e hidrocefalise. Intoksikimi kronik me vitamina A në të rriturit, shprehet me shenja të njëjta me ato të fëmijëve, përjashtojë modifikimet kockore, që janë më të dukshme në moshat femnore.

#### **Vitamina D.**

Funksioni madhor i vitaminës D dhe i metaboliteve të saj, është të mbajë në plazëm në nivele normale kalciumin dhe fosforin. Mungesa e vitaminës D shkakton: a. rakitizëm në fëmijë, b. osteomalaci në të rritur (Fig. 9. 15); c. tetani hipokalcemike (marrja në sasi dhe në kohën e duhur vitaminës D, i parandalon keto sëmundje). Nder pasojat e tjera të mundshme nga mungesa e vitaminës D janë defektet në imunitet, demtimi i kontrollit të proceseve të proliferimit dhe diferencimit qelizor, shmangia e proceseve të koagulimit, prishja e permeabilitetit të membranave qelizore dhe funksioneve të ndryshme intraqelizore.

Grupi kryesor i sëmundjeve nga mungesa e Vitaminës D, kanë në themel prishjen e mekanizmave të mineralizimit të indit kockor, ndërsa në tetani krijon ulje përqendrimit të kalciumit të jonizuar në lëngjet extraqelizore, me pasojë eksitimin e vazhdueshëm muskular, të shprehur me konvulsione (tetania hipokalcemike).

Burimet e vitaminës D janë dy: a. sinteza endogene në lëkurë dhe b. marrja me prodhimet ushqimore. Sinteza endogene lidhet me praninë në lëkurë në sasi të mëdha të pararendesit të saj, 7-dehidrokolesterolit, që shndërrohet në vitamina D<sub>3</sub> nga efekti i rrezeve ultraviolette. Në varësi të ngarkesës me melaninë të lëkurës dhe të intensitetit të ekspozimit në rrezet e diellit, sinteza endogene arrinë të plotësojë rreth 80 % të nevojave të organizmit për vitaminën D. Pjesa tjetër e nevojave plotësohet me djeten (peshku, agrumet) dhe në formën e ergosterolit, që merret nga prodhimet vegjetale dhe që shndërrohet në organizëm në vitaminën D<sub>2</sub>. Vitamina D<sub>2</sub> dhe D<sub>3</sub> pesojnë shnderrime metabolike të njëjta dhe kanë funksione të njëjta, prandaj në vazhdim do të trajtohen të njësuara si Vitamina D.

Vitamina D, që të bëhet funksionalisht aktive, duhet të kryejë shndërrimin metabolik në 1,25-dihidroksivitaminën D (1,25-[OH]<sub>2</sub>-D), e njohur si kalcitriol, që sillet në organizëm si hormon. Etapat e formimit të këtij metaboliti janë:

- sinteza e vitaminës D nga prekursorët në lëkurë dhe përthithja në traktin intestinal të pjesës të marrë me djete;
- transporti plazmatik, e lidhur me  $\alpha$ 1-globulinën (proteina lidhëse e vitaminës D ose DBP) dhe grumbullimi në qelizat hepatike e në indin dhjamor;
- shndërrimi në 25-hidroksivitaminën D (25-OH-D) nga enzima 25-hidroksilaza e qelizave hepatike;
- shndërrimi i hidroksivitaminës D (25-OH-D) me ndërmjetësimin e enzimës  $\alpha$ 1-hidrolaza të veshkave, në kalcitriol 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, e cila është 5 - 10 herë më aktive se forma pararendëse.

Prodhimi në veshka i vitaminës D bioaktive rregullohet nga tre mekanizma:

- a- mekanizmi feedback i rregullimit të niveleve plazmatike të 1,25-[OH]<sub>2</sub>-D, të kalciumit dhe të fosforit. Rritja e përqendrimit të kalcitriolit frenon veprimin e



$\alpha$ 1-hidrolazes e për pasoje reduktohet sinteza dhe e kundërta, ulja e nivelit të kalçitrolit nxit sintezën;

b- hipokalcemia, nxit sekretimin e hormonit të paratiroides, që rrit kthimin e 25-OH-D në 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D në prani të enzimës  $\alpha$ 1-hidrolaza; c- hipofasfatemia, aktivizon direkt enzimen  $\alpha$ 1-hidrolazën e kësaj rrit formimin e 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D.

*Funksionet e vitaminës D.* Kalçitrioli është konsideruar hormon steroid dhe si i tillë ka aftësi të lidhet me një receptor gjëresisht të përhapur, me afinitet të lartë për lëndët hormonale.

- Funksioni kryesor është mbajtja në nivele normale të kalçiumit dhe fosforit plazmatik, duke bashkërenduar veprimtaritë e intestinit, të kockave dhe të veshkave. Ky aktivitet kryhet nepermjet stimulimit të përthithjes intestinale të kalçiumit dhe fosforit, që lidhin receptoret epitelial dhe aktivizojnë sintezën e proteinave transportuese të kalçiumit;

- Bashkëpunon me hormonin e paratiroides për mobilizimin e Ca<sup>++</sup> nga kockat;

- Stimulon riperthithjen e Ca<sup>++</sup> parathormon-dipendent në epitelin e tubujve distale të veshkave. Rritja e përthithjes të fosforit është e pavarur nga efekti mbi transportin e kalçiumit.

Efektet e vitaminës D mbi kockat, varen nga niveli plazmatik i kalçiumit. Në gjendje hipokalcemie vitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D), bashkëpunon me parathormonin në përthithjen nga kockat të kalçiumit dhe të fosforit, për të ruajtur nivelet plazmatike të tyre, ndërsa nga ana tjetër vitamina D është e nevojshme për mineralizimin e kartilagove epifizare dhe të shtrojes osteoide. Nuk është plotësisht i qartë mekanizmi i përthithjes, por mendohet se nderhyjnë osteoklastet e aktivizuar. Ndofta, vitamina D e favorizon diferencimin e osteoklastit nga prekursori i tij (monociti). Mendohet se vitamina D, krahas rolit të mbaj në përqendrimet e mbingopura në nivelin plazmatik të kalçiumit dhe të fosforit, rrit dhe sintezën e proteinave shoqëruese të kalçiumit në matriksin osteoide, si të osteokalcines dhe të osteonektines, duke kontribuar në strukturën e kockës. Nuk është plotësisht i qartë roli i vitaminës D në përthithjen në veshka të kalçiumit, megjithatë duhet se bashku me hormonin e paratiroides.

*Mungesat në vitamina D.* Janë përgjegjëse për zhvillimin e rakitizmit në femijë dhe të osteomalacisë në të rritur, dy sëmundje të skeletit, që janë të rralla në vendet e zhvilluara, por teper problematike në vendet e botes së tretë.

Te dy këto sëmundje, mund të manifestohen në të gjitha rrethanat patologjike, që ndryshojnë përthithjen e vitaminës D, ose që prishin metabolizmin e saj, gjatë sëmundjeve që prekin funksionet e vitaminës D (sëmundje të mëlçisë dhe të veshkave), ose që ndryshojnë homeostazën kalçio-fosforike (përthithje e keqe në zorrë, prishje e funksionit të tubujve renal).

Te gjitha format me mungesë të vitaminës D, kanë hipokalcemi dhe për rrjedhojë rritet prodhimi i hormonit të paratiroides (PTH), që çon në:

- aktivizimin e  $\alpha$ 1-hidrolazës renale (rritet sasia e vitaminës D aktive, shtohet përthithja e Ca<sup>++</sup>),
- mobilizohet kalçiumi nga kockat,
- pakesohet eliminimi renal i kalçiumit,
- rritet eliminimi renal i fosfateve. Kjo situatë ben që niveli plazmatik i Ca<sup>++</sup> t'i afrohet vlerave normale, por persiston hipofasfatemia, që shoqërohet me ulje të mineralizimit kockor.

**Rakitizmi.** Kuadri morfologjik i rakitizmit është shprehje e kalçifikimit të përpërshtatshëm dhe i përkohshëm i kartilagove epifizare, që çojnë në çrregullim të rritjes të kockave endokondriale, duke u manifestuar me shenjat e më poshtme:



- rritje e tepruar e kartilagos epifisare, nga kalçifikimi provizor i papershtatshem dhe nga paaftesia e qelizave kartilaginoze te maturohen e te dizintegrohen;
- persistenca e grumbujve te çrregullt kartilaginoz, te shtrembera e te parregullta, te cilat projektohen ne brendesi te hapsires palcore te kockave;
- depozitimi i shtrojes osteoide mbi mbetjet kartilaginoze te mineralizuara ne menyre te papershtateshme;
- prishje e proceseve normale te zevendesimit te kartilagos nga shtroja kockore, çka shprehet me zgjerim anesor te nderlidhjes osteokondriale;
- proliferim anormal i kapilareve dhe i fibroblasteve ne zona te çorganizuara, me pasoje zhvillimin e mikrofrakturave te kockes se neoformuar, qe eshte e dobet dhe e mineralizuar keq;
- deformim i skeletit, nga humbja e fortesise normale strukturale te kockave ne formim.

Dentimet skeletike, qe behen te dukeshme makroskopikisht, varen nga intensiteti i zhvillimit te rakitizmit, nga kohezgjatja, nga pozicioni dhe funksioni lokomotor i kockave. Ne femijerine e pare, kur foshnja ende nuk ecen, kockat e kokes dhe te kafazit te kraharorit i nenshtrohen efekteve shtypese. Me qe jane te buta, kockat e kokes hollohen, kockat parietale deformohen nga presioni i ushtruar, madje pas komprimimit rikthehen ne pozicionin e meparshem dhe kjo veti emertohet shenja e topit te pingpongut (*cranio-tabe*). Tepricat e indit osteoid te formuara ne kocken frontale, krijojne gungat ballore dhe asimetrine e kafkes. Proliferimi i tepruar i indit kartilaginoz dhe i indit osteoid ne nivelin e nderlidhjes osteokartilaginoze te brinjeve, prezantohet ne formen e "*rruazave rakitike*" ne te dy anet e sternumit, qe e deformojne kraharorin. Zona e metafizes kockore, e dobesuar dhe e terhequr nga muskujt respirator, çon ne spostimin perpara te sternumit, qe projektohet si karena e vaporrit, per çka emertohet *carena pectus*. Dentimet e brinjeve, e terheqin nga brenda diafragmen, çka shprehet me shenjen e Harrison ne buzen e poshteme te harkut brinjor te kafazit te kraharorit.

Kur femija fillon te eci, rakitizmi manifestohet me shenja ne kolonen vertebrale (lordoza lombare), me deformim te pelvisit dhe te kockave te gjata te gjymtyreve te poshteme, te cilat harkohen nga jasht duke krijuar shtremberim, qe mbetet per kohe te gjate (forma e jataganit).

**Osteomalacia.** Ne adultet, mungesa e vitaminës D, e çrregullon rimodelimin kockor te zhvilluar gjate jetes. Ne keto rrethana, shtroja osteoide e porsaformuar dhe e depozituar nga osteoblastet, mineralizohet ne menyre te papershtateshme, duke prodhuar teprica matriksi osteoide te perhereshme, qe jane tipike per osteomalacine. Korja e kockes nuk preket nga keto dentime, por kocka behet e dobet e mund te pesoje mikro e makrofraktura, sidomos vertebrat dhe koka e femurit.

Histologjikisht, osteoidet e paminerizuara, kane pamjen e shtresave te trasha te matriksit, te karakterizuara nga eozinofilia dhe te vendosura rreth trabekulave te mineralizuara e bazofile. Nje defiqit persistent ne mineralizimin e kockave ne adultet, krijon humbje te mases skeletike, e njohur si osteopenia. Shpesh eshte e veshtire te diferencohet osteomalacia nga osteopenia, qe zhvillohen ne osteoporozë, e cila ne fakt perfageson pakesim te prodhimit te osteoideve, qe eshte shtroja proteinike e kockave.

#### Vitamina E.

Eshte e pranishme ne natyre ne 8 forma liposolubile, ngushtesisht te lidhura mes tyre dhe konkretisht jane 4 tokoferole dhe 4 tokotrienole, nder te cilat  $\alpha$ -tokoferoli ka veprimin aktiv me te fuqishem dhe eshte me i perhapur. Kjo vitamina gjendet me bollek si ne prodhimet vegjetale dhe ne prodhimet shtazore.



Perthithja e vitaminës E nga organizmi kërkon funksionim normal të temthit dhe të panareasit. Pasi perthithet në intestin, vitamina E transportohet në gjak me kilomikronet, që e bëjnë të disponueshme për lipoproteinat e tjera plazmatike, kryesisht me LDL. Vitamina E depozitohet në të gjithë organizmin, në veçanti në indin dhjamor, në melçi dhe në indin muskular.

Vitamina E bën pjesë në grupin e substancave antioksidante, që nderhyjnë për të eliminuar radikalet e lira të formuara në organizëm gjatë reaksioneve të oksidoreduktimit të lipideve, të membranave qelizore, që janë të pasura me lipide shumë të ngopura. Vitamina E bllokon reaksionet zinxhëre të peroksidimit lipidik të krijuara nga radikalet e lira në membranat e qelizës dhe të organelave (të pasura me lipide të ngopura). Keto nutrientë, kur e kepusin vargun, përshijnë në strukture selenin e kesisoj shndërrohet në selenocisteina, e cila është enzime themelore për aktivitetin e glutathionperoksidazës dhe të tioredoxinreduktazës. Keto antioksidantë i metabolizojnë peroksidet, para se ato të provokojnë dëmtime të membranës qelizore, e kesisoj ruajnë gjendjen e oksidoreduktimit intraqelizor.

Sistemi nervor qendror, i vuan në veçanti deficiet në vitamina E, ku shprehet me dëmtime të neuroneve me aksone të gjatë. Eritrocitet mature, kur prodhojnë radikale superoksido gjatë oksigjenimit të hemoglobines, lëndohen kur mungon vitamina E. Hipovitaminoza E dhe pse ndeshet rrallë, është me natyrë djetetike dhe bashkeshoqerohet me:

- malabsorbim të yndyrnave në terren të një kolestaze, të fibrozës kistike dhe të intestinit të shkurtër;
- në femijet premature dhe me peshe ulët, me papjekuri hepatike dhe të traktit gastro-intestinal;
- me sëmundjen autosomike reëesive të abetalipoproteinemisë, në të cilën, transportimi i vitaminës E është anormal, pasi nuk sintetizohen apoproteina B (përberese të kilomikroneve), LDL dhe VLDL;
- në një sëmundje autosomike-reëesive tepër të rrallë, e cila ka metabolizëm të alteruar të vitaminës E.

**Morfologjia:** Dëmtimet morfologjike në sistemin nervor qendror, varen nga kohezgjatja dhe graviteti i mungesës të vitaminës E. Dëmtimi më i shpeshtë është degjenerimi i aksoneve të qelizave të kolonës së pasme të medullës spinale, ku shoqerohen me grumbullime të një lipopigmenti dhe në raste më të rënda, me humbje të qelizave nervore në ganglionet dorsale, si rezultat i aksonopatise retrograde. Mungesa e kësaj vitamine shkakton dhe degjenerim mieliniak të aksoneve sensitive të nervave periferike, ndërsa në formë të rënda, manifestohet dhe me degjenerim të traktit spino-cerebellar.

Në raste të veçanta, konstatohet prekje e muskujve të skeletit, çka shprehet me miopati primitive dhe me miopati nga denervimi (dobesi, ataksi, dizatri dhe dhimbje). Në rastet e hipovitaminozës me abetalipoproteinemi shfaqet degjenerimi pigmentar i retinës, i ngjashëm me atë që zhvillohet në hipovitaminozën A. Eritrocitet me deficiet të vitaminës E, janë më të ndjeshëm ndaj stress-it oksidativ, kanë jetegjatesi më të shkurtër në gjakun qarkullues. Anemia nuk prek të rriturit, por femijet premature. Kohët e fundit, ka ngjallur interes sugjerimi i rolit mbrojtës të vitaminës E ndaj aterosklerozës dhe kancerit. Ky mendim bazohet në rolin frenues në formimin e ateromës, nëpërmjet reduktimit të oksidimit të LDL, ndërsa me rolin antioksidant, mendohet se redukton proceset e mutagenezës.

#### **Vitamina K.**

Sintetizohet në rrugë endogene nga flora bakteriale intestinale, por keto burime nuk janë të mjaftueshme për të përballuar kërkesat e organizmit, prandaj marrjet ekzogjene janë të domozdoshme. Burimet natyrore të vitaminës K janë



nje numer i madh bimesh dhe vajrat bimore. Perthithja ne zorre kerkon lengjet biliare dhe pankreatike.

Vitamina K eshte koofaktor i enzimes karboksilaza e mikrosomeve te melçise, qe sherben per shnderimin e mbetjeve te glutamatit ne  $\gamma$ -karboksiglutamat. Faktoret e koagulimit VII, IX, X dhe protrombina, qe te zhvillojne aktivitetin funksional, kerkojne karboksilim te glutamatit, pra jane vitamina K dependente. Gjate ketij procesi, krijohen sitet per lidhjen e  $Ca^{++}$ , qe lejojne nderveprimin e kalcidipendenteve te ketyre faktoreve, me nje fosfolipid te siperfaqes, qe nderhyn ne formimin e trom-ines. Madje dhe aktivizimi i proteinave antikoagulante C dhe S, kerkon karboksilimin e glutamatit.

Jane identifikuar dhe nje grup proteinash (ne veshka, ne kocka, ne placenta e ne pulmone), qe nuk lidhen me koagulimin, por qe jane dependente ndaj vitaminës K, qe sherben per karboksilimin e mbetjeve glutamike. Me interes te vecante nga ky grup eshte osteokalcina, nje proteine jokolagene e sekretuar nga osteoblastet, e cila pas  $\gamma$ -karboksilimit, lidh lehtesisht  $Ca^{++}$ . Nga kjo paraqitje kuptohet se, vitamina K merr pjese ne kalcifikimin e proteinave kockore, apo me sakte merr pjese ne metaboli-zmin e formimin te indit kockor.

*Hipovitaminoza K.* Ndodh ne rastet e difekteve ne sintezen endogene dhe nga marrja e ushqimeve me mungesa vitamine K. Hipovitaminoza takohet ne sidromet e keqperthithjes te yndyrnave, sidomos ne semundjet e vijave biliare; kur shkaterrohet flora bakteriale intestinale gjate terapise intensive me antibiotike; ne periudhen neonatale, kur rezervat hepatike jane te vogla dhe kur flora bakteriale intestinale ende nuk eshte zhvilluar, ndersa niveli ne qumeshtin e nenes eshte ne vlera te uleta; takohet dhe ne semundje difuze te melçise, ku dhe pse kemi prani normale te vitaminës K, disfunksioni i hepatociteve e prish sintezen e faktoreve te koagulimit, qe jane vitamina K-dependente.

Pasojat madhore te hipovitaminozes K (kur hepatocitet jane te pafta te perdorin vitaminen K), jane diatezat hemoragjike, sidomos ne neonatet, ku demtimi me i rende shprehet me hemoragji intrakraniale dhe me diateza ne lekure dhe ne mukozat. perderisa diateza hemoragjike ndeshet shpesh ne neonatet, keshillohet profilaksia me vitamina K per te gjithë te porsalindurit.

Ne te rriturit, hipovitaminoza K dhe difektet ne sintezen e faktoreve te koagulimit vitamina K-dependente, shprehen me diateza hemoragjigjike, me hematoma, me hematuri, me melena, me ekimoza dhe hemoragji gingivale.

#### **Mungesa e vitaminave hidrosolubile.**

Grupi i vitaminave idrosolubile, jane perberes te shume prodhimeve ushqimore, tolerohen e perthithen mire ne nivelin gastrointestinal. Ky grup perfshine kompleksin e vitaminave B (tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, acidi folik, vitamina B12) dhe vitamina C. Dhe acidi pantotenik e biotina konsiderohen vitamina B, por ato nuk kane kuader klinik te qarte, kur mungojne ne organizem, prandaj trajtohen me vete. Perdorimi i tepruar ne ushqyerje, vetem i te bardhes se vezes, e cila antagonizon biotinen, shkakton dermatit skuamoz dhe alopeci, qe sherohen vetem ne se mjekohen me biotine.

#### **Tiamina (Vitamina B1).**

Eshte perberese e shume prodhimeve ushqimore, madje jane te pakta ushqimet me permbajtje te paket si p.sh orizi, mielli dhe sheqeri i bardhe. Vitamina B1 luan rol te rendesishem ne metabolizmin e e karbohidrateve, pasi favorizon kthimin e sheqerit ne energji. Gjate perthithjes ne zorre, tiamina fosforilizohet dhe prodhon formen funksionale aktive te vitaminës, e emertuar koenzima tiaminapirofosfate, e cila kryen tre funksione:



- rregullon dekarboksilimin oksidativ të  $\alpha$ -ketoacideve gjatë sintezës të ATP;
- vepron si koofaktor për transketolazen në rrugën e pentozo-fosfateve;
- ruan integritetin e membranës të neuroneve dhe lejon përshkueshmëri normale të impulsive në nervat periferike.

*Mungesat me tiaminë*, ndeshen si manifestim i rrallë në disa zona të Azisë juglindore, ku popullata ushqehet me djete të një aneshme, të mbizotëruar nga orizi i bardhë, ndërsa në vendet e zhvilluara, format sporadike të mungesës të tiaminës ndeshen në alkolistet kronike.

Mund të zhvillohet një gjendje mungese subklinike e tiaminës në grata state-zena, e shprehur me të vjella të shumta. Gjithashtu, zhvillohet dhe në subjekte të ushqyer në rrugë parenterale për kohë të gjatë dhe me gjendje të dobësuar, që shpesh manifestohet me diarë, ose në subjekte me kequshqyerje kronike (alkolistet) dhe gjatë një terapie të gjatë endovenoze me glukozë.

Nga deficieti i tiaminës, vuajnë sistemi nervor periferik, zemra dhe truri. Prekja e këtyre organeve manifestohen me tre sindrome klinike, që mund të zhvillohen në vazhdimësi ose në veçanti:

- polneuropatia (beriberi i thatë): zakonisht është simetrike, e shprehur si neuropati periferike jospesifikë, me degjenerim të mielinit dhe shkatërrim të aksoneve, që prekin fije nervore motore dhe sensitive. Fillimisht shfaqet në këmbe, por më pas përfshinë krahët, ku pacientet kanë paralize të gishtave të këmbëve e të muskujve ekstensor të duarve. Humbja progresive e ndjeshmërisë shoqërohet me dobësi muskulare, me hiporefleksi dhe arefleksi.

- sindroma kardiovaskulare (beriberi i njomë): shprehet me vazozgjerim periferik, që krijon shuntë arteriovenoze të gjakut, insuficiencë kardiake dhe edema periferike. Zemra mund të jetë në madhësi normale, por mund të pesoje alteracione modeste ose të zmadhohet nga zgjerimi i të katër dhomave, si pasojë e hollimit të parieteve të miokardit, duke u prezantuar me miokard të zbehtë e të zbutur. Në këtë gjendje zhvillohen shpesh trombe murale, sidomos në atriumet.

- sindroma Wernicke – Korsakoff. Në rastet me deficiet të zgjatur të tiaminës, si ndodh në alkolistet kronike, shfaqet kuadri klinik i neuropatise periferike, insuficiencë kardiake dhe encefalopatia e Wernicke, e karakterizuar me demtime në trupat mamillar të hipotalamit, të zonës periventriculare të talamit, të lëndës gri rreth akueduktit cerebral dhe në pjesën e përparshme të trurit të vogël, çka manifestohen me konfuzion mental, paralize të muskujve ekstraokular dhe ataksi. Kjo sindromë mund të progredojë në komë, nëse nuk trajtohet me tiaminë.

Psikoza e Korsakoff, shprehet me alteracione të rënda të memories (amnezia retrograde), pafatesi për të marrë informacione të reja dhe me defekte në të folur. Encefalopatia e Wernicke dhe psikoza e Korsakoff nuk janë sindrome të ndara, por faza të njëpasnjëshme të një sëmundje të vetme të sistemit nervor qëndror, që kanë të njëjtin substrat fiziopatologjik, pra deficitin e zgjatur të tiaminës).

### **Riboflavina (Vitamina B2).**

Është perberesi bazë i koenzimave flavin mononukleotide dhe flavin dinukleotide, që marrin pjesë në një numër të madh reaksionesh oksidoreduktues.

Flavina krijon lidhje kovalente me enzimat suksinikdehidrogenaza dhe monoaminooksidaza, si dhe me shumë enzima mitokondriale. Ka rol të rëndësishëm në përthithjen e proteinave, yndyrnave dhe karbohidrateve, për çka është quajtur dhe vitamina e proceseve energjitike.

Riboflavina në formën e lirë, ose në formën fosfatë, është e pranishme në prodhimet shtazore dhe në zarzavatet. Riboflavina përthithet lehtësisht në pjesën e sipërme të traktit intestinal. Me që nuk ndodhet në shumë ushqime, mund të krijohen mungesa të kësaj vitamine, kur përdoren dijeta të dëzkuilibruara.



Defiçiti ne riboflavin ndeshet ne popullata, qe jetojne ne kushte ekstreme varferie, ku shoqerohet me mungesa dhe te vitaminave te tjera. Ne popullaten e vendeve te zhvilluara rastiset kryesisht ne alkolitstet kronike, ne subjekte me semundje kronike, me neoplazi, dhe me semundje te malabsorbimit.

**Morfologjia.** Mungesa e riboflavines shprehet me demtime ne lekure dhe ne mukozat e traktit tretes. Format me tipike te demtimeve jane:

- *Cheilosis*: eshte shenja e pare karakteristike, qe shfaqet si nje vater e zbehte e lokalizuar ne kendin e buzeve, qe me pas krijon plasaritje dhe çarje rrezatuese, te cilat kane tendence te infektohen.

- *Glositi*: paraqitet me gjuhen atrofike, te ndriteshme, ngjyre te kuqe te erret dhe pothuajse cianotike.

- *Keratiti intersticial siperfaqesor*: ne fazat e hereshme, shtresa siperfaqesore e kornese eshte hiperemike dhe me pas zhvillohet eksudati, qe provokon opacifikim dhe ulçerim te kornese.

- *Dermatiti seborroik deskuamativ*: fillimisht shprehet ne nivelin e rrudhave nazolabiale, por mund te shtrihet ne faqet, ku krijon pamjen e kraheve te fluturës, madje zgjerohet dhe arrihet deri ne zonen para veshëve. Dermatiti mund te shfaqet dhe ne skrotum e ne vulva. Ne raste te renda zhvillohet atrofia e lekures.

- *Hipoplazia e palces se kockave*: perfshine serine e rruzave te kuqe, çka shprehet me hipoplazi eritroide, por qe nuk eshte shume e shprehur.

#### **Niacina (Vitamina B3).**

Termi niacina eshte i pergjithshem dhe perkufizon acidin nikotinik dhe derivatet e tij me funksion aktiv si nikotinamidi, i cili eshte perberesi kryesor i dy koenzimave, nikotinamid adenin dinukleotidit (NAD) dhe nikotinamid adenin dinukleotid fosfati (NADP), me rol qendror ne metabolizmin qelizor. NAD eshte koenzime e rendesishme per nje numer te madh dehidrogenazash, qe nderhyjne ne metabolizmin e lipideve, aminoacideve dhe karbohidrateve, ku kontribuojne ne çlirimin e energjise ne qelize. NADP, merr pjese ne shume reaksione te dehidrogjenizimit, ne veçanti ne vijen e heksozmonofosfatit te metanolizmit te glukozes. Se bashku me riboflavinin dhe tiaminen, niacina kontribuon ne mbarvajtjen e sistemit nervor dhe te aparatit te tretjes.

Niacina nuk magazinohet ne organizem, por gjendet ne melçi dhe ne muskuj ne formen e acidit nikotinik. Niacina mund te jete derivat dietetik, ose te sintetizohet ne rruge endogene nepermjet triptofanit. Gjendet ne disa prodhime bimore dhe ne sasi me te vogla ne mishrat. Ne miellin e misrit, eshte e pranishme ne forme te lidhur dhe nuk mund te perthithet nga organizmi, çka spiegon rastisjen e shpeshte te pellagres ne popullatat, qe perdorin vetem buke misri. Pellagra mund te shfaqet dhe ne rastet me diarre te zgjatura, ne individa qe perdorin djeta te varfere ne proteina dhe ne subjekte, qe mjekohen me izoniacid dhe me 6-merkaptopurina.

Marrja ne doza farmakologjike e acidit nikotinik, ndikon ne uljen e nivelit plazmatik te LDL, qe kryhet nepermjet reduktimit te sintezes te VLDL, per çka perdoret ne trajtimin e hiperkolesterolemise.

**Morfologjia:** Semundja tipike e defiçitit nga niacina eshte pellagra ("lekura e ashper"), e cila klinikisht shprehet me tre shenjat klasike: dermatiti, diarre dhe demenza (shprehja me tre D-t).

- *dermatiti*, zakonisht eshte simetrik, i dyanshem, i zhvilluar ne pjeset e ekspozuara te trupit, i shprehur fillimisht me eritema, qe pasohet me trashje dhe ashpersimin e lekures, qe peson deskuamim difuz, formon fisura dhe inflamacion kronik. Demtime te ngjashme zhvillohen ne mukozen e gojes dhe te vagines.



- *diarrea*, zhvillohet në terrenin e atrofise të epitelit cilindrik të mukozës të traktit tretës, që ka pësuar dhe inflamacion të submukozës. Me pas atrofia e mukozës nderlikohet me ulçeracione.

- *dementia*, zhvillohet nga demtimet regresive të neuroneve të trurit, të ndjekura nga degjenerimi i tufave nervore të medullës spinale. Në fazë të avancuara, demtimet spinale simulojnë kuadrin e demtimeve, që zhvillohen në kordonet posteriore gjatë anemisë pernicioze.

#### **Piridoksina (Vitamina B6).**

Përfshinë tre substanca me origjinë natyrale (piridoksina, piridoksala dhe piridoksamina), të cilat së bashku me format e tyre fosforilate, zoterojnë aktivitetin e vitaminës B6, që përfshihen në emërtimin e njësuar *piridoksina*. Të tre këto substanca kanë aktivitet të njëjte metabolik dhe në inde shndërrohen në forme koenzime piridoksal 5-fosfati, e cila vepron si kofaktor në reaksionet e transaminimit, të karboksilimit dhe të deaminazimit gjatë metabolizmit të lipideve, të aminoacideve, dhe në përgjigjen imunitare.

Piridoksina është me rëndësi për të mbajtur të shëndetshëm sistemin nervor, lekuren, muskujt dhe gjakun. Një ndër rolet kryesore të piridoksines, është rregullimi i ekuilibrit të aminoacideve në organizëm, që e realizon duke nderhyrë në metabolizmin e proteinave. Prania e saj është e nevojshme për sintezën e DNA dhe të RNA; nderhyrë në proceset e rritjes, të konservimit, të riprodhimit të qelizave dhe në prodhimin e hormoneve. Gjatë shtatzanisë, rriten kërkesat për vitaminën B6.

Piridoksina është vitaminë hidrosolubile, e magazinuar në organe në sasi të kufizuara, ndërsa në indin muskular ndodhet në sasi të moderuara. Është e prapishme pothuajse në të gjitha prodhimet ushqimore, por gjatë gatuarjes të ushqimeve mund të shkaterrohet, aq sa mund të çojë në deficietin e saj.

Mungesa e piridoksines takohet në fëmijet e ushqyer me qumësht pluhur të përgatitur keq. Edhe pse rrallë, mund të shkaktojë anemi, demtime epidermike (dermatiti seborroik, ekzema), dobësi muskulare e irritabilitet. Gjatë stressit premestruar rriten kërkesat për vitaminën B6. Alkolistet manifestojnë sindrome të deficietit të kësaj vitamine, pasi acetaldehida e rrit degradimin e piridoksines.

Mungesa e piridoksines, rrit nivelin plazmatik të homocisteinës, që është faktor rrezikues për zhvillimin e aterosklerozës.

Studime të shumta sugjerojnë, se piridoksina ka rol në parandalimin e kancerëve të zorrës së trashë. Disa medikamente si izoniacidi, estrogenet dhe penicilamina, që veprojnë si antagonistë të piridoksines, shkaktojnë deficiente dytesore të vitaminës B6, prandaj keshillohet të jipet në terapi gjatë mjekimit me këto medikamente.

Manifestimet klinike të mungesës së piridoksines, janë të njëjta me ato nga deficieti i riboflavines dhe i niacines, të shprehura me dermatit seborroik, keilozë, glosite, neuropati periferike mëdje dhe me konvulsione.

#### **Acidi folik.**

Termi acid folik, përkufizon acidin pteroilmonoglutaminik, që është pararendës biokimik i familjes të folateve, ndër të cilët më i rëndësishmi është acidi tetrahidrofolik, që shërben si ndërmjetës për transformimin e grupeve formil dhe metil në një lëndë tjetër.

Burimi i vetëm i acidit folik për organizmin, është marrja me ushqime, me kërkesa nga 50 deri 200 mikrogram në ditë. Përdorimi i djetave të ekuilibruara, i siguron organizmit sasi të mjaftueshme acidi folik, i cili merret në formën e folil-poliglutamatit në perimet, në frutat e zarzavatet e fresketa. Folatet janë shumë të



ndjeshem gjate zjerjes dhe pjekjes te ketyre prodhimeve ne temperatura te larta, qe arrijne te shkaterrojne 95 % te permbajtjes.

Ne intestin, poliglutametet zberthehen ne monoglutamate, qe perthithen lehtesisht nga mukoza e zorres se holle. Gjate perthithjes, keto lende shnderrohen ne 5-metiltetrahidrofolat (ne prani te vitaminës B12) dhe ne keto forme hyjne ne qarkullimin e gjakut, ku transportohen te lidhura me nje proteine serike. Proçeset metabolike me te rendesishme, qe kryejne folate jane: sinteza e purinave, sinteza e metionines nga homocisteina dhe sinteza e dezoksitimidat monofosfatit.

Rezervat trupore me folate jane te vogla, madje defiçitet e saj shfaqen pas nje muaji me djete te varfer me folate. Ulja e acidit folik ndikon negativisht ne tre proçeset metabolike te me siperme, por pasojat me te renda shprehen ne prishjen e sintezes te dezoksitimidat monofosfatit, qe eshte i domozdoshme per sintezen e DNA. Mungesat e acidit folik ne organizem lidhen me tre rrethana kryesore:

a. marrja e paket, kur perdoren djeta te varfera ose kur çrregullohet perthithja intestinale gjate semundjeve te malabsorbimit, ne semundjet kronike te zorreve, nga perdorimi i kontrceptiveve oral, i antikonvulsiveve fenitoimike, i antagonisteve te acidit folik si 6-merkaptopurina e ciklofosfamidi;

b. kur organizmi peson humbje te ekzagjeruara te acidit folik, p.sh gjate proçedurave te shpeshte te hemodializave;

c. kur rriten kerkesat e organizmit per keto lende gjate shtatzanise, ne femijet e moshes se gjirit, ne gjendje me metastaza kancerogene, ne rrethanat e hemopoezes se shtuar.

Manifestimi klinik i mungeses te acidit folik eshte anemia megaloblastike e lidhur vitaminen B12. Disa autor sugjerojne se defiçiti i perbashket i folateve, i vitaminës B12 dhe i vitaminës B6, kontribuojne ne zhvillimin e kancerit, duke nderhyre me disa mekanizma: a. ndryshohet metilimi i DNA; b. demtohen nukleotidet, qe çojne ne prishjen e sintezes dhe te riparimit te DNA; c. shtohet numuri i qelizave ne fazen S, çka favorizon demtimet e DNA.

#### **Vitamina B<sub>12</sub>.**

Kjo vitamine metalorganike komplekse, eshte e ndertuar nga nje unaze qendrore, ku lidhet nje atom kobalti, per çka quhet dhe kobalamina. Vitamina B<sub>12</sub> luan rol te rendesishem ne sintezen e hemoglobines. Ne fakt vepron e kombinuar me acidin folik dhe se bashku realizojne nje hemopoieze perfekte. Mungesa e saj krijon pasoja te njejta si mungesa e acidit folik dhe kur eshte e rende, shkaton anemi. Vitamina B<sub>12</sub> magazinohet ne melçi, pasi perthithet nga zorra e holle me ndihmen e receptoreve te ndjeshem ndaj nje kompelsi B<sub>12</sub>, qe formohet ne stomak. Vitamina B12 nderhyne ne dy proçese metabolike:

1. Sherben si kofaktor per enzimen transferaza, qe e shnderron homocisteinen ne metionine, ku kobalamina jep grupin e vet metilik dhe shnderrohet nga acid N5-metiltetrahidrofolik (forma plazmatike e acidit folik), ne acid tetrahidrofolik, qe merr pjese ne sintezen e DNA. Mendohet se shkaku kryesor i pengimit te sintezes se DNA gjate hipovitaminozes B12 eshte mungesa e acidit folik, pasi sasia me e madhe e tij bllokohet ne formen e acidit N5-metiltetrahidrofolik.

2. Kobalamina sherben si grup prostetik i enzimes mutaza, e cila izomerizon metilmalonilkoenzimen A ne suksinilkoenzima A. Ne hipovitaminozen B12, ky reaksion ndalon dhe rritet perqendrimi i metilmalonatit, qe eliminohet me urine.

Gjate mungesave te vitaminës B12 zhvillohet anemia megaloblastike, shfaqen demtime neurologjike dhe infertilitet mashkullor dhe femeror. Pasojat hematologjike te defiçitit te vitaminës B12 jane te njejta me ato te provokuara nga mungesa e acidit folik, por shtohen demtimet neurologjike, demtohen nervat periferike dhe medulla spinale.



Ne kushte normale, organizmi e merr vitaminen B12 vetëm nga ushqimet, ku prania e mikroorganizmave në zinxhirin ushqimor, është burimi kryesor i kobalamines, ndërsa dietat vegetariane, ose makrobiotike, nuk sigurojnë sasi të mjaftueshme të vitaminës. Kërkesat ditore për vitaminën B12 arrijnë në 2 – 3 mikrogram, sasi që gjendet në dietat e ekuilibruara.

Kobalamina, pasi arrinë në stomak me ushqimet, çlirohet nëpërmjet tretjes peptike. Qelizat parietale të stomakut sekretojnë sasi të madhe *faktori intrinsek*, që lidh me specifikitet të lartë vitaminën B12, por me që kjo vitaminë në rrethanat e pH gastrik të ulët mbetet e lidhur me proteinën R të peshtymes, ky kompleks kalon në duoden, ku i nënshtrohet veprimit të proteazës pankreatike, që e degradon proteinën R, duke e bërë kobalaminën e disponibël të lidhet nga faktori intrinsek tashmë në pH të favorshëm. Kompleksi kobalamin-faktor intrinsek, është rezistent ndaj tretjes proteolitike dhe kështu kalon në zorrën e hollë, ku lidhet nga receptoret me specifikitet të lartë të qelizave të ileumit.

Kobalamina e përthithur hyjnë në gjak e lidhur nga proteina transkobalamina II, e cila sintetizohet në melçi. Qelizat e organizmit të njeriut, kanë receptor specifik sipërfaqësor për kompleksin kobalamin-transkobalamina II, e cila kapet me procesin e endocitozës receptoro-mediata dhe kalon në lizozomet ku e degradon transkobalaminën II dhe çliron kobalaminën.

Është provuar se 90 % e kobalamines plazmatike është e lidhur me proteinën R të sintetizuar nga leukocitet dhe ndofta dhe nga qeliza të tjera. Kur ndodhet në plazmë, proteina R lidhesh emërtohet transkobalamin I dhe transkobalamina III, funksioni i të cilave ende nuk është plotësisht i qartë, por mendohet se veprojnë për grumbullimin dhe eliminimin e kobalamines së tepert.

Shkaqet e hipovitaminozës B12 grupohen në tre kategori:

- a. dieta e papërshtatshme, sidomos në subjektet, që ndjekin dietë vegetariane;
- b. çrregullimet e përthithjes në rrethanat e gastroektomisë, që eliminon burimin e faktorit intrinsek (patologji gastrike); gjendjet e malabsorbimit dhe sëmundje kronike të zorrëve (limfoma intestinale, skleroza sistëmiqe progresive, enteriti rajonal); rezeksioni i ileumit;
- c. parazitozat intestinale (*diphyllobotrium latum*).

Mungesa relative të vitaminës B12, takohen në grata gjatë shtatzanive, në hipertiroidizëm dhe në subjekte me metastaza karcinomatose në intestin.

Mungesa e përbashkët e acidit folik dhe të vitaminës B12, zhvillojnë anemine megaloblastike, një formë e veçantë e sëmundjes është *anemia pernicioze*, e cila zhvillohet nga sinteza e pamjaftueshme e faktorit intrinsek, çka çon në ulje të ndjeshme të përthithjes të vitaminës B12 nga intestini.

Mungesa e vitaminës B12, demton traktet postero-laterale të medullës spinale. Mekanizmi biokimik i demtimeve të palces së kurrizit, është ndërprerja e izomerizimit të metilmalonil-koenzimës A, si pasojë e mungesës të kobalamines, çka shprehet me rritje të përqendrimit të metilmalonatit, që çon në formimin e acideve yndyrore anormale, që marrin pjesë në ndërtimin e mielinit, kështu, kjo anomalë biokimike, përfundon me zëbrithimin e parakohshëm të mielinit.

### Vitamina C.

Ndërshe nga disa vitamina të tjera, acidi askorbinik nuk sintetizohet nga organizmi, por merret me prodhimet ushqimore si qumështi, peshku, melçia, nga frutat, perimet e zarzavatet e fresketa. Forma klasike e mungesës të vitaminës C, është skorbuti, i shprehur me patologji kockore në fëmijet në rritje, me hemoragji indore dhe me vonës në shërimin e plagëve në të gjitha moshat. Çdo lloj diete përmban sasi të mjaftueshme vitaminë C, megjithatë kjo sëmundje mund të shfaqet si karence dytesore në persona të moshuar dhe të kequshqyer, në alkoolistët



kronike, ne te semure qe i jane nenshtuar procedurave te gjata te dializes peritoneale dhe hemodializes, ne persona me kufizime djetetike, ne femije latante te ushqyer me qumesht artificial dhe te pergatitur ne menyre te papershtateshme.

Vitamina C e marre me ushqime, perthithet ne zorren e holle, ku implikon nje sistem transporti aktiv energjia-dipendente. Rezerva trupore e acidit askorbik ne nje te rrituri te shendetshem eshte 1500 mg, e shperndare ne organe te ndryshme, me perqendrimin me te larte ne gjenderrat suprarenale dhe ne hipofize. Per te parandaluar skorbutin, keshillohet konsum ditor mbi 50 mg i vitaminës C, por per te mbajtur nje status shendeti optimal dhe per te perballuar streset emotive e fizike, kerkesat per kete vitamine duhet te jene mbi 200 mg ne dite.

Acidi askorbik nderhyne ne shume procese metabolike, ku vepron ne pershejtimin e hidrolizes. Funkzioni me i njohur eshte veprimi si koofaktor per aktivizimin e prolil dhe lizilhidrolazes, qe jane te domozdoshme per hidrolizimin postransduksional te prolines ne cisternat e retikulit endoplazmatik te rrudhur. Ne se prekursorët nuk hidrolizohen, atehere ato nuk marrin forme te qendrueshme dhe nuk mund te krijojne lidhje te kryqezuara, keshtu do te sekretohen me pakice nga fibroblasti. Prokolageni, qe permban nje proline te pa hidrolizueshme, behet i paqendrueshem dhe nuk arrine te krijoje formen e helikes. Ne nje kolagen te prodhuar me keto defekte, mungon forca terheqese, fibrat behen te treteshme dhe lendohen nga tretja enzimetike. Kesoj demtohen kolagenet me permbajtje te larte hidroksiproline, si ai i vazave te gjakut, mekanizem ky qe spiegon perse skorbuti shprehet me hemoragji indore. Mungesa e vitaminës C, ul dhe sintezen e peptideve kolagenike, cka ndikon ne sherimin me vonese te plageve. Funkcion tjeter i vitaminës C eshte roli antioksidant, qe realizohet duke larguar nga qeliza radikalet e lira direkt ne fazen ujqore dhe vepron indirekt ne rigjenerimin e formes antioksidante te vitaminës E. Kjo sinergji e veprimit te vitaminës C me vitaminen E, ka nxitur interesin ne perdorimin e tyre si agjenta, qe reduktojne perqendrimin plazmatik te LDL e kesoj ngadalsohen ritmet e ateriosklerozes.

Kuadri kliniko-morfologjik i skorbutit te femijeve, eshte me i rende se ne te rriturit. Manifestimi kryesor eshte diateza hemoragjike, e shprehur ne formen e purpura hemoragjike ose si ekimoza ne gingivat dhe ne lekure. Kombinimi i diatezes hemoragjike, me vonesat e ngjitjes te periostit ne kocke, çon ne zhvillimin e hematomave subperiostale dhe te hemoragjive intrartikulare.

Mungesa e vitaminës C provokon dhe hemoragji retrobulbare, subaraknoidale dhe intracerebrale, qe jane me pasoja te renda. Modifikimet skletike shfaqen ne femijet dhe ne te rriturit. Demtimi primitiv i skorbutit shprehet me formim matriksi osteoid, qe ndryshon nga mineralizmi dhe kalcifikimi, qe ndodhin ne rakitizem. Ne skorbut, shtresa e qelizave kartilaginoze formohet rregullisht dhe kocka eshte perkohesisht e kalcifikuar, por ka pamjaftushmeri prodhimi te shtrojes osteoide nga ana e osteoblasteve. Keto demtime ndalojne ose ngadalsojne dukurite e riabsorbimit te matriksit kartilaginoz, cka çon ne ritjen e tepruar te vete kartilagos ne trajte pykash ne kanal in kockes dhe shpesh me zgjerim te epifizës. Nje kocke me keto keqformime, nuk perballon peshen trupore, madje as tensionin terheqes te muskujve, kesoj fillon te harkohet (kockat e gjata), ose formon nje depresion anormal si p.sh sternumi, duke evidencuar kokat e brinjeve qe lidhen me kartilagon, te cilat marrin trajten e te ashtuquajturave tespijat e skorbutit. Te semure me skorbut, manifestojne edema, hemoragji ne gingiva, periodontite dytesore, shpesh kane nje erupsion specifik kutan perifolikular i tipit papilaro-hiperkeratotik, qe kufizohet nga nje zone hemoragjike. Gjate skorbutit plaget cikatrizohen me vonese dhe rrethohen me infeksione fokale.



### 9. 4. 3. Çrregullimet nga mungesat e mineraleve.

Ne strukturen e organizmit dhe ne proceset metabolike, janë të pranishme një mori lëndesh minerale, një pjesë e të cilëve kanë ndikim për shëndetin njelloj si vitaminat. Roli dhe sasia e mineraleve si hekuri, kalciumi e fosfori, është me rëndësi në disa procese metabolike, për çka dhe nevojat e organizmit për praninë e tyre janë të mëdha, ndërsa mineralet e tjera, janë në përqendrim me të vogla (1 µg për gram/ind), për çka janë emërtuar oligominerale. Deficitet e mineraleve në organizmin e njeriut ndodhin në disa rrethana:

- 1- marrja e pamjaftueshme me ushqimet ose kur bëhet ushqyerje parenterale;
- 2- interferenca në përthithjen e përbërësve të djetes;
- 3- gabime kongenitale të metabolizmit (mungon sinteza e metalotionines në mukozën intestinale, që bllokon përthithjen e bakrit dhe të zinkut).

#### Hekuri.

Është një ndër elementet fundamentale për jetën, ku shërben për transportin e oksigjenit në gjak, për depozitim të oksigjenit në muskuj, për të aktivizuar respiracionin qelizor, për ndarjen qelizor, për të ndërtuar strukturat indore etj. Këto funksione, realizohen me pjesëmarrjen e protagonistave të metabolizmit të hekurit si intestini, melçia, eritrocitet, hemoglobina, makrofaget, transferina, ferritina, receptoret e transferines, HFE (proteina e hemokromatozës klasike), ceruloplazmina, DMT1, eferlina, IREG1 (rregullon kalimin e hekurit nga mukozat intestinale në gjak) dhe receptori 2 i transferines.

Duodeni dhe zorra e holle, janë selite qendrore të përthithjes së hekurit. Mekanizmi është kompleks dhe realizohet me ndërhyrjen e disa proteinave, që kontrollojnë si përthithjen (DMT1) dhe kalimin nga mucoza intestinale në gjak (eferlina, IREG1). Hekuri i lidhur me transferinën, arrin melçinë ku depozitohet dhe largohet nga depot, në rast se nevojitet në organe të tjera. Melçia është organi kryesor depo, madje manifeston i pari sëmundjet nga mbingarkesa me hekur.

Një ndër funksionet fundamentale të hekurit, është pjesëmarrja në ndërtimin e hemoglobines, që përbëhet nga pjesa proteine-globina dhe nga hemi, që përmban hekurin. Në metabolizmin e hekurit marrin pjesë dhe makrofaget, që pastrojnë eritrocitet e plakura e kesisoj, hemoglobina e çliruar shpërbehet në globina dhe hemi në citoplazmën e makrofageve. Hekuri i çliruar nga hemi, përkohesisht do të depozitohet në makrofaget dhe pasi lidhet me transferinën, dërgohet në palcën e kockave, ku shfrytëzohet përseri për prodhimin e hemoglobines së re. Pjesa e hemit që mbetet degradohet në bilirubinë, transportohet në melçi nga eliminohet me bilën. Pra, transferrina është proteina transportuese e hekurit në organizëm. Çdo molekulë transferine mund të lidhi deri në dy atome hekuri. Matja e nivelit të ngopjes të transferines me hekur është ekzaminim i rëndësishëm për të vlerësuar hekurin në organizëm. Kur transferina është në vlerë nën 18 %, tregon mungesë hekuri dhe kur është mbi 50 % tregon mbingarkesë me hekur. Një proteinë tjetër është ferritina, e cila kryen funksionet e depozitimit të hekurit dhe është e pranishme në të gjitha tipat e qelizave. Ferritina mbledh deri në 4500 atome hekuri dhe është e aftë t'i kapë dhe t'i leshojë sipas kërkesave të indeve. Ferritina është e pranishme në gjak në sasi proporcionale me hekurin e depozituar. Niveli i ulët i ferritines në gjak nën 20 mcg/l, tregon mungesë hekuri në depo, gjendje kjo, që paraprinë zhvillimin e anemive, ndërsa nivelet mbi 200 mcg/l në gratë dhe > 300 mcg/l në burrat, tregojnë mbingarkesë me hekur të indeve. Një rol të posaçëm në metabolizmin e hekurit kanë receptoret e transferines dhe geni HFE. Receptoret e transferines janë të pranishme në të gjitha qelizat dhe funksionojnë për të lidhur kompleksin hekur-transferina. Hyrja e hekurit në qelize, realizohet nga proteina gjenike HFE.



Ne hemokromatozen hereditare klasike, proteina HFE është defektuozë, ose nuk funksionon e për rrjedhojë, hekuri hyjë në organizëm në sasi më të madhe se normalisht. Kohët e fundit është zbuluar receptori 2 i transferinës, që implikohet në disa raste të rralla me hemokromatozë.

Një tjetër proteinë, ceruloplazmina, që ka rol në transportin e bakrit, ndikon dhe në proceset e rregullimit të derdhjes së hekurit nga qelizat në gjak. Mungesa e kësaj proteine rastiset rrallë (Aceruloplasminemia hereditare) dhe shkakton mbingarkesë me hekur të indeve, ulje të përqendrimit të hekurit në gjak dhe anemi të lehtë hipokrome.

Deficitet e hekurit në organizëm manifestohen me anemi, sëmundje shumë e përhapur, që prek mbi dy miliard banorë në bote. Mungesat e hekurit shprehen me shumë shenja, që shkojnë nga një dobësi e lehtë deri në dëmtime të zemrës. Mungesa e hekurit në organizëm, influencën në shprehjen e rreth 80 geneve, madje është verifikuar dhe mekanizmi, si i përgjigjet qeliza urisë për hekur. Për shumë nga këto gene, nuk dihet funksioni, ndërsa për disa të tjera është provuar se ndërhyjnë në replikimin e DNA, pra në informacionin gjenik dhe në prodhimin e proteinave baze për metabolizmin qelizor. Kur mungon hekuri, qeliza e riprogramon metabolizmin e saj dhe riorganizohet për të reduktuar konsumin.

**Metabolizmi i hekurit.** Organizmi i të rriturit përmban 4-5 gr hekur, që është i shpërndarë: 70 % në eritrocite i lidhur me hemoglobinen; 10 % në mioglobine, citokrom (enzimat e respiracionit qelizor) dhe në enzima të tjera si peroksidaza, katalaza etj. ndërsa 10 - 20 % ndodhet në formë ferritine, në depot e hekurit në sistemin retikuloendotelial dhe 0,1 - 0,2 % qarkullon në gjak e lidhur me transferinen.

Metabolizmi i hekurit të njeriut, është një sistem kurioz, që mund ta perkufizojmë dhe si sistem ekologjik. Çdo ditë, njeriu humb meqatërisht 1 mg hekur, me anë të deskuamimit të qelizave të vjetra të lekures dhe të traktit intestinal, ndërsa një grua në moshe fertile, nëpërmjet menstruacioneve humbet dyfishin dhe trefishin e kësaj sasi. Hekuri, që rrjedh nga qelizat e vdekura, kapet nga makrofaget, të cilët e riqarkullojnë në ciklin vital të prodhimit të hemoglobines, të mioglobines dhe të enzimave respiratore. Ajo kuotë e vogël hekuri që eliminohet, natyrisht zëvendësohet nga marrjet me djeten, duke mbajtur në ekuilibër përqendrimin e hekurit në organizëm.

Prishja e bilancit të hekurit në organizëm, ndodh nga humbjet e tepëruara, kur merret në vlerë të ulta me djete, kur çrregullohet blloku i përthithjes intestinale, kur rriten nevojat e organizmit, nga humbjet kronike të gjakut, që me kalimin e kohës perfundojnë me zhvillimin e anemisë.

Kur sasia e hekurit në organizëm i kapërcen nevojat e indeve, atëherë hekuri depozitohet gradualisht në formën e agregatëve të ferritines në lizozomet e qelizave të sistemit të fagocitëve mononukleare (qelizat e Kupffer), duke formuar hemosiderinen. Në ekzaminim në mikroskop optik, të seksioneve indore të ngjyrosura me eozin-hematoksiline, hemosiderina ka pamjen e kokrrizave me ngjyrë kafe ndryshku, ndërsa në ngjyrimin me teknikën e Perls, depozitimet kokrrizore në qelizat e Kupfer, marrin ngjyrën blu karakteristike (fig 9. 16).

**Hemokromatoza.** Nder sëmundjet e lidhura direkt me çrregullimin e metabolizmit të hekurit, është hemokromatoza hereditare, ose paresore, e cila zhvillohet nga një defekt gjenik i mekanizmave të kontrollit intestinal të përthithjes së hekurit të marrë me djete, pra prishet pragu "inteligjent", që rregullon përthithjen e hekurit në varesi të nevojave të organizmit. Çrregullimi gjenik, çon në humbjen e kontrollit të përthithjes së hekurit, nuk realizohet saturimi i proteinës transportuese dhe hyrja e depozitimi i hekurit në inde. Hekuri i depozituar ushtron veprim



toksik mbi qelizat dhe nxit fibrozen indore ne shume organe, si ne melçi, ku zhvillon cirroze (Fig.9.17); ne pankreas krijon fibrose difuze, qe nderlikohet me diabet; ne artikulacione zhvillon artrite, ne zemer kardiomiopati, ne sistemin nervor shkakton demtime neurologjike, ne organet genitale fibroza perfundon me hipotence seksuale; demton dhe lekuren, madje ngaterrohet ne mekanizmat morfopatogenetike te karcinomes hepatoqelizore.

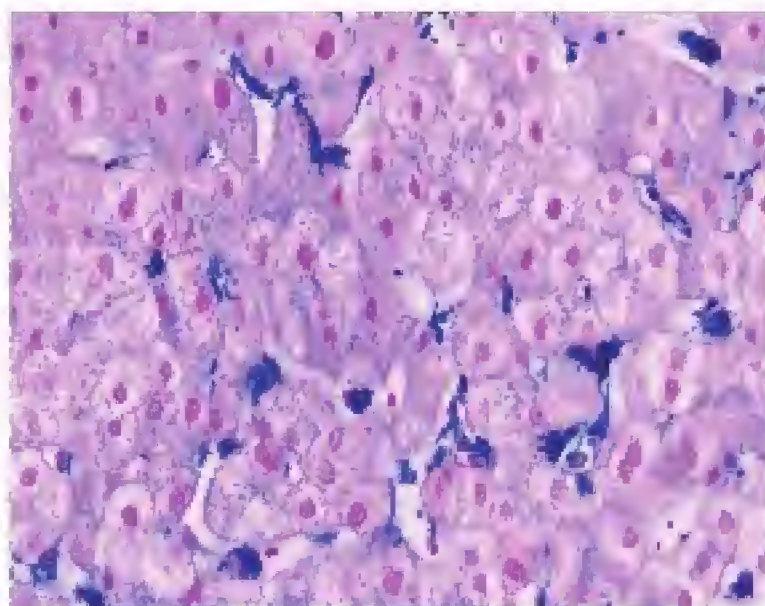


Fig. 9. 16. Depozitimet e hekurit ne qelizat e Kupfer (ngjyrimi me Perls).

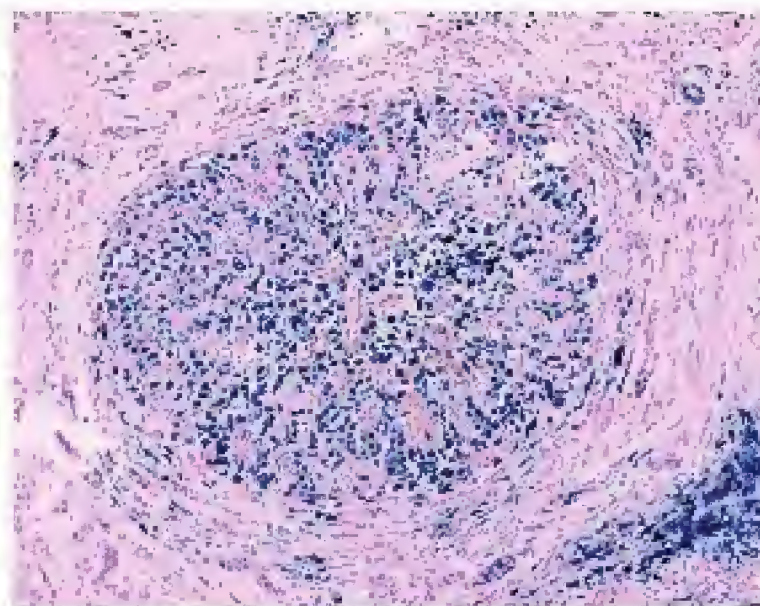


Fig. 9. 17. Depozitat e hekurit ne melçi ne hemokromatoze (ngjyrimi me Perls).

Ne vitin 1966, u zbulua geni ne krahun e shkurter te kromozomit 6, i quajtur HFE, i cili u konsiderua pergjegjes per semundjen, madje u gjeten dy mutacione C282Y dhe H63D, qe u verifikuan ne masa te ndryshme, ne raport me mbingarkesen e indeve me hemosiderine. Mutacioni C282Y identifikohet me shpesh ne popullaten e Europes veriore me incidence 10 % ne popullaten irlandeze, ndersa mutacioni i tipit H63D u identifikua ne 30 % te popullates baske, nderkohe qe keto forma mutante mungojne ne popullaten afrikane, aziatike e australiane. Kjo shperndarje gjeografike e rasteve me hemokromatoze hereditare, mendohet se lidhet me levizjen migratore te popullates me origjine kelte.

Semundja e hemokromatozes rasteset 1 rast nder 10 000 banore dhe karakterizohet me transmetim autosomale recesiv, 10 here me shpesh ne meshkujt se ne femrat dhe zhvillohet kryesisht ne dekadën e katert e te peste te jetes. Sasia totale e hekurit e grumbulluar ne organizmin e ketyre te semureve e kalon kuoten e 80 gr. Grumbullimi i tepruar i hekurit ne inde, shtohet 50-100 here mbi vlerat e normales ne melçi (nderlikohet me cirroze) e ne pankreas, 25 here me shume ne zemer (miokardiopaatia), si dhe 5 here me shume ne shpenetke (splenomegalia).

Hekuri, qe mbingarkon qelizat, grumbullohet ne lizosome, qe pasi shkaterrohen, çojne ne nekroze qelizore dhe kesisoj hekuri i çliruar ne hapsirat nderqelizore provokon fibrozen difuze.

#### **Zinku.**

Eshte nje mineral i pranishem ne organizmin e njeriut ne sasi 2 - 3 gr, pra ne vlera me te larta se çdo oligomineral tjetër, perveç hekurit. Zinku eshte element i domozdoshem per rritjen trupore, riparimet indore dhe pergjigjien imunitare normale. Zinku eshte i pranishem ne te gjitha indet, madje gjaku permban 900 µg per 100 ml. Si element kimik, merr pjese ne ciklin e Krebs dhe ne prodhimin e energjise. Eshte vertetuar se zinku ngadalson plakjen dhe humbjen e shikimit ne te moshuarit, rrit potencen seksuale ne meshkuj, ne saje te vetise qe ka per te rregulluar testosteronin ne prostate. Funkcionet e zinkut jane ne relacion me perthithjen dhe aktivitetin e vitaminave, sidomos te kompleksit te vitaminave B. Eshte element ndertimor i mbi 2000 enzimeve me rol ne metabolizem, si i anhidrazes



karbonike, qe eshte e nevojshem per respiracionin indor, merr pjese ne sintezen e DNA e te RNA, ne prodhimin e energjise aerobike dhe anaerobike, ne transportin e elektroneve etj. Gjithashtu, zinku eshte perberes i insulines dhe i enzimave zberthyes te alkoolit, luan rol ne tretjen e karbohidrateve dhe ne metabolizmin e fosforit, merr pjese ne regjinerimin e plageve dhe te indeve me djegie etj.

Zinku merret me prodhimet ushqimore e perthithet shpejt ne pjesen e sipërme te traktit intestinal, madje asimilohet vetem sasia qe ka nevojë organizmi, qe perkon me rreth 50 % te marrjes ditore, ndersa gjysma tjeter (6,5 mg) eliminohet me traktin intestinal nepermjet materieve fekale, ndersa nje pjese e vogel eliminohet me urine. Organet me te pasur me zink jane melçia, pankreasi, veshkat, kockat dhe muskujt e vullnetshem, por depozitohet dhe ne organe te tjera si ne sy, prostate, lekure, spermatozoidet, floket, thonjt e ne leukocitet. Ne rastet kur perdoren djeta te varfera ne zink, mobilizohet nga depot ne organe.

Shkaku kryesor i mungeses se zinkut eshte djeta e dizekuilibruar (shume drithra e pak proteina), por mund te implikohen dhe faktor te tjere, si perdorimi i tepruar i alkoolit, i cili e nxjerre zinkun nga qelizat e melçise dhe e eliminon me urinë. Subjektet me te rrezikuara nga mungesa e zinkut jane femijet e moshes preshkollore, atletet dhe te moshuarit, kur marrin me pak se 50 % te nevojave, si dhe te semuret me SIDA.

Njihet nje semundje e rralle genike e quajtura *acrodermatite enteropatika*, e cila pengon perthi-thjen e zinkut ne traktin intestinal, duke u shprehur me shenja klinike karakteristike per mungesen e zinkut si erupsione te lekures te lokalizuar shpesh ne fytyre, ne gjymtyret dhe ne zonen anale. Keto te semure kane anoreksi te shoqeruar me diarre, vonesa ne rritje, demtime te pergjigjies imunitare, çrregullime mentale etj. Ne lindjen e Mesme, ku perdoret tradicionalisht djeta e varfer me proteina, rastet me mungese zinku jane te shpeshta. Nje shenje tipike e mungeses se zinkut eshte geofagia (çrregullim i shprehur me deshiren per te henger dheun), qe shkakton semundjen e quajtur Pika. Humbja e zinkut takohet ne parazitoza intestinale, ne fibrozen kistike, semundjen Crohn etj, si dhe nga nje djereditje e tepruar, qe rrit eliminimin e tij dhe thellon uljen e perqendrimit te zinkut ne organizem.

### **Bakri.**

Eshte nje element i nevojshem metabolik per rritjen e zhvillimin e organizmit te njeriut dhe perberesi i mbi 20 metalenzimave, madje funksioni i gjysmave prej tyre varet nga permbajtja ne baker. Ne organizmin e te rriturit jane te pranishem rreth 100 mg baker, te perqendruara ne melçi, ne tru, ne zemer dhe ne veshka. Nje i rritur, ka nevojë per 0.9 mg baker ne dite, ndersa nevojat per kg/peshe trupore jane me te larta ne vitet e para te jetes (1mg/dite) dhe ne rrethana te vecanta fiziologjike, si ne periudhen e laktacionit, kur kerkesat jane per 1, 30 mg ne dite. Sasia qe merret me djeten eshte e mjaftueshme per te plotesuar nevojat ditore. Nder prodhimet me te pasura me baker jane bishtajat, peshku, molusqet, mishi, drithrat, arrat. Bakri eshte i nevojshem per zhvillimin embrional, per rritjen trupore, per forcimin e kockave, per pjekurine e eritrociteve dhe leukociteve, per transportimin e hekurit, per metabolizmin e kolesterolit dhe te glukozes, per tkurrjen e muskulatures, ne formimin e mielines dhe zhvillimin e trurit.

Bakri merret me ushqimet, perthithet ne stomak e ne zorren e holle dhe pasi lidhet me proteinen transportuese, arrine qelizat hepatike, te cilat pasi e ndajne nga albumina, e marrin ne citoplazem, ku 90 - 95 % e sasise lidhet me ceruloplazminen dhe kesisoj se bashku sekretohen ne plazem e shperndahen ne organet periferike. Pjesa tjeter 10 % e bakrit mbetet e lidhur me proteinen. Me qe ceruloplazmina eshte enzima, qe katalizon oksidimin e hekurit, mungesat e bakrit ndi-



kojne dhe ne çrregullimin e metabolizmit te hekurit e keshtu shprehet me anemi. Megjithatë perhapjen dhe perdorimin masiv te prodhimeve te bakrit, nuk ekziston semundje profesionale e lidhur me kete element, por ekzistojne dy semundje te mirfillta, semundja e Willson, e shkaktuar nga grumbullimi i bakrit ne inde mbi nivelet normale dhe semundja e Menke, qe zhvillohet nga mungesa e bakrit. Ne te dy rastet kemi dizfunktion te metabolizmit me origjine genike.

Mungesa paresore e bakrit, shprehet me demineralizim te kockave (osteoporoza), paretet e arterieve bëhen te brishta, shfaqet anemia e ngjashme me ate nga mungesa e hekurit, ndodh depigmentim i flokeve, zhvillohet hipotonia muskulare, madje keta te semure kane prapambetje mendore.

Mungesa dytesore e bakrit, mund te rasteset ne femije premature dhe ne te semure te ushqyer ne rruge parenterale, madje keto subjekte shprehet me anemi, pasi eritrocitet jane jeteshkurter dhe leukocitet jane te plakura. Personat qe perdorin per kohe te gjate dhe ne sasi te medha fruktoze, ose ilaçe antiacide, si dhe femijet e ushqyer me qumesht soje etj, rrezikohen te pesojne humbje te bakrit. Mungesa e bakrit ne keta femije manifestohet me çrregullime ne zhvillimin kockor, te nervave dhe te indit pulmonar, mund te provokojë zhvillimin anormal te kolagenit, dizintegrim te perqendrimit te neurotransmetitoreve dhe hiperpigmentim te lehte te lekures.

#### **Seleni.**

Ndodhet ne sasi te vogla ne organizmin e njeriut, ne teresi rreth 13 mg, por eshte dhe nje element esencial, sepse ashtu si vitamina E, mbron integritetin e membranës qelizore nga dëmtimet oksidative dhe jo vetem kaq, por eshte vertetuar edhe roli koenzimantik ne metabolizmin e hormoneve te tiroides.

Nevojat ditore per selenin jane 55 µg, por marrja e tij, ndryshon sipas perberjes proteinike te djetes dhe perthithja e tij nuk varet nga sasia qe merret, por nga forma e tij kimike. Ky element nuk gjendet gjithmone ne formen biodisponibile, madje permbajtja e selenit ne prodhimet ushqimore, varet nga perqendrimi i tij ne truall, prandaj dhe prania ne djete, ndryshon sipas zonave gjeografike. Keshtu p.sh ne Kine dhe ne Itali, ka rajone me permbajtje te ulet seleni ne uje dhe ne truall, per rrjedhoje marrja me prodhimet vegjetariane ushqimore te selenit, eshte skarse. Burimet ushqimore te pasura me selen jane mishi, melçia, drithrat.

Mungesa e selenit, ne Kine njihet si semundja e Keshan, e cila prezantohet me kardiomiopati kongjестive, sidomos ne femije te lindur nga nena me moshe te re. Marrja ne sasi te medha te selenit mund te shkaktojë gjendje toksiciteti, te shprehur me çrregullime gastrointestinale dhe iritacion pulmonar







## 10. SEMUNDJET INFEKTIVE

*"Nga dita kur u hap kutia e Pandorës,  
semundjet infektive vazhdojnë ta mendojnë njerëzimin".*

Njerezimi, qe nga zanafilla e tij dhe ne vazhdim, eshte shoqeruar nga nje mori mikroorganizmash te kudogjendshem, qe spontanisht, ose ne rrethana te caktuara epidemiologjike, e kane sulmuar dhe cilitur shendetin e individeve e te kolektive, kane rrezikuar dhe kane nderprere jeten e miliona njerezve. Kjo armate mikroagresoresh, qe kane pushtuar e ndotur boten me endemi, epidemi dhe me pandemi, kane shkaterruar shendetin e jeten e njerzimit ne permase te filla, sa viktimat nga semundjet infektive jane disa here me shume, sa ato qe kane krijuar te gjitha luftrat e zhvilluara ne historine e njerzimit.

Me shekuj, semundjet infektive kane qene ne vendin e pare te semundshmerise e te vdekshmerise. Pasojat e ketyre semundjeve ende ruhen ne memorialet e historise, madje nuk jane harruar dhe semundje te çrrenjosura pas vaksinimeve masive si p.sh lija (variola vera), nderkohe qe kolera, murtaja, lepra, gripi spanjoll, tifo, SIDA etj., mbeten kapituj te dhimbshem te pasojave shkaterruese, qe i kane krijuar njerezimit, por qe kane shprehnur dhe nje fare paftesie te mjekesise, per t'i parandaluar e per t'i kuruar te semuret e prekur.

Fizionomia e semundjeve infektive ndryshoi ne menyre radikale pas zbulimit e aplikimit masiv te vaksinave, si dhe pas zbulimit te penicilines, qe u pasua nga disa gjeneracione antibiotikesh te rinj dhe me medikamente antibakteriale. Keto nderhyrje te fuqishme te mjekesise, per te mbrojtur shendetin dhe per te shpetuar jeta njerezish, e kane modifikuar ne menyre radikale jo vetem mbizoterimin, por dhe ecurine klinikobiologjike te semundjeve infektive, aq sa sot, rralle here takohen ne format klasike.

Megjithe zhvillimin e larte e modernizimin e shoqerise njerezore dhe progresin qe ka bere mjekesia, semundjet infektive mbeten problematike. Krahas difterise, kolles se mire, fruthit, poliomyelitit etj., qe jane reduktuar dhe mbahen nen kontroll me vaksinat per te mos shperthyer ne epidemi, ekzistojne dhe semundje te tjera infektive, si ato me origjine virale, qe per perhapjen, pasojat dhe per mungese mjekimi efektiv, sot jane bere shqetesuese. Dhe ato semundje infektive, qe lehtesisht mund te parandalohen, nuk mund te dominohen ne vendet ku zhvillohen luftra lokale, apo qe goditen nga fatkeqesi te renda natyrore. As rritja e nivelit te mirqenies ekonomike e kulture dhe as zhvillimet teknologjike aktuale, nuk po e ndalojne perhapjen e semundjeve te transmetuara me rruge seksuale (veneriane). Te mos harrojme se dhe teknologjia mjekesore akuzohet per perhapjen e nje kategorie semundjesh mikrobike, te perkufizuara "infeksione oportunistike", te cilat zhvillohen nga "shkaktaret e ndryshuar" ne terrenin e bujtesit te ndryshuar, ku proliferojne pas perdorimit te imunodepresoreve dhe citostatikeve, apo ne mbrojtjen e organeve te transplantuara. Edhe procedurat invazive diagnostike e kurative te kryera ne spitale, si intubimet, kateterizimet, ekzaminimet endoskopike, protezat e vazave te gjakut, valvulat e zemres, transplanti i indeve dhe i organeve etj, kane favorizuar shtimin e infeksione oportunistike.

Modifikimet e semundjeve infektive jane teper te vogla, ne se krahasohen me miliona mutacione e ndryshime genomike, qe pesojne shkaktaret e ketyre semundjeve (viruset, fagu, plazmodi e bakteriet). Ndryshimet genike kane cuar ne mbi jetesen e ketyre mikroorganizmave infektive, qe ne kete menyre, i jane nenshtuar seleksionimit, duke zhvilluar lloje te reja shtamesh me rezistente ndaj mjekimit me antibiotike.



Çdo epoke historike është karakterizuar me shfaqjen e semundjeve të “reja” infektive. Në mesjetën e hershme lepra, nga Azia e vogël u përhap në vendet e tjera, sa gjymtoj e rrembeu miliona jete njerëzish; sifilizi (i panjohur para rrethimit të Napolit më 1494), me pas gjymtoj miliona jete; në vitet 1600 -1650 kolera përgjysmoj popullatën europiane dhe atë shqiptare. Kur vaksinimet masive dhe antibiotiket sollën suksese në luftën kundër disa semundjeve infektive, nuk munguan të shfaqen dhe semundjet e “reja. Në vitin 1977 në Filadelfia u identifikua për herë të parë semundja e legjionares dhe nga 1981, virusi HIV u akuzua si shkaktori i SIDA-s, që sot ka “pushtuar” botën dhe kjo pandemi dëshmon se nuk është e lehtë të fitohet beteja dhe kundër një agresori të vetëm patogen. Në vitin 1977 u identifikua virusi i Ebola si shkaktor i etheve hemoragjike endemike; në vitin 1988 u verifikua se hepatiti me transmetim orofekal shkaktohet nga virusi E; në vitin 1989 u identifikua virusi i heptatit C; në vitin 2001 u zbulua metapneumovirusi human, shkaktor i infeksioneve respiratore, ndërsa në vitin 2003 u verifikua koronavirusi i SARS, shkaktori i sindromeve respiratore akute, një virus që shkakton vdekshmëri të lartë. Ngjarja e vitit 2001 në USA, kur u përdor bacili i antraksit si mjet sulmi, e shndërroi rrezikun teorik të bioterrorizmit, në realitet preokupant, me pasoja për shëndetin dhe jetën e njerëzimit.

Kjo panoramë historike, dëshmon se lufta kundër semundjeve infektive, do të shoqërohet dhe në të ardhmen historike e jetës njerëzore.

## **10. 1. VESHTRIM I PERGJITHSHEM PËR SEMUNDJET INFEKTIVE.**

Grupi i madh dhe heterogjen i semundjeve infektive, është pasoje e ndërveprimit midis bujtësit dhe mikroorganizmit shkaktor. Ky parim na orienton, që në këtë kapitull, se pari do të trajtojmë rrethanat, që ndërhyjnë në zhvillimin e këtij ndërveprimi, si dhe të flasim për rolin që luajnë mikroorganizmat dhe imunologjia, në mekanizmat morfopatogenetike të këtyre semundjeve.

### **10. 1. 1. Faktorët e lidhur me mikroorganizmat.**

Kur i akuzojmë mikroorganizmat si shkaktores të semundjeve infektive, nuk duhet të harrojmë se ekzistojnë dhe mikroorganizma, që janë të dobishëm për ekuilibrin biologjik dhe mbijetesën e njeriut. Një individ normal, nëse është i privuar nga prania e florës bakteriale intestinale, do të rrezikojë të ketë mungesë të vitaminës K (sintetizohet në zorrë nga flora bakteriale). Bashkëveprimi i bujtësit me mikroorganizmat shprehet në tre forma:

*Simbioza.* Është bashkëveprimi reciprok e i dobishëm, ndërmjet organit bujtës dhe mikroorganizmit. Shembulli tipik është prania në zorrë e *Escherichia Coli*, një bakter, që bashkejeton me njeriun pa i shkaktoar semundje. Njeriu jeton i rrethuar, ose me saktë i mbuluar nga një mori mikroorganizmash. Siperfaqja e lekures, e mukozave të organeve të brendshme dhe hapsira e gojës, janë të kolonizuara nga një numër i madh mikrobesh, të cilët bashkëtojnë me këto organe, por nuk i sjellin asnjë dëm njeriut, përçka janë quajtur “flora saprofite normale”.

*Kommentalizmi (mysafiri).* Shpreh aftësitë e mikroorganizmave, të frekuentojnë organizmin e njeriut si mysafir të “pa ftuar” dhe të shfrytëzojnë të njëjtat lëndë ushqyese, që përdor organi bujtës, pra jetojnë bashkë, me dobi për mikroorganizmin, por pa shkaktoar semundje infektive.

*Parazitizmi i mirfillte.* Është gjendje e krijuar nga parazitët e vertetë, që me virulencën dhe patogenitetin e tyre, e ndryshojnë integritetin dhe funksionimin e organit që pushtojnë. Parazitët kanë nevojë dhe të shfrytëzojnë bujtësin e njeko-



hesisht e lendojne, si ndodh me parazitin e malarjes, amebiazën, me infeksionet nga protozoaret dhe nga helmintet. Njeriu preket nga shume parazite, nga format animale ne ato vegjetale, nga patogene me dimensione 20 nanomere (poliviruset), deri parazite 3 - 10 meter gjatesi (krimbat parazitare, si taenia saginata), por shumica jane bakteriet, qenie mikroskopike.

Nga pikpanja biokimike, kompleksiteti molekular i helminteve eshte pak a shume i krahasueshem me ate te njeriut. Shpejtesia e ndryshshmerise genike e mikroorganizmave varet me shume nga kapaciteti riprodhues, se nga dimensionet e tyre, per rrjedhoje, agjenta patogene te afte te replikohen shpejt (viruset), jane ne gjendje te kundershtojne reagimin e organeve bujtese.

Disa nga mikroorganizmat infektive jane patogene te detyrueshem per njeriun dhe mbjellja e tyre ne kultura shpreh ekzistencen e nje sëmundje aktive. Agjente te tjere jane patogenë fakultativ, te afte per kolonizim te thjeshte dhe invazion te organizmit, por dhe te zhvillojne te dyja se bashku ne vazhdimesi. Mbjellja ne kultura e ketyre mikroorganizmave, duhet te interpretohet me kujdes, sidomos kur demtimet ne organe jane te papajtushme me natyren e agjentit te individualizuar. Shembulli me tipik i nje sjellje te tille eshte rasti i Candida Albicans, qe ndodhet shpesh si saprofit ne hapsiren e gojes, ne traktin gastrointestinal e ne vaginen e shume individeve normale, por ne rrethana te caktuara shperthejne infeksione oportunistike. Ka dhe agjente te tjere, qe jane patogene ekskluziv oportunistik, qe presin momentin te gjejne nje organ per ta inonduar e per ta demtuar.

Lokalizimi i parasiteve ne organe modifikohet sipas tipit te mikroambientit indor ose qelizor ku vendosen, çka lejon mbijetesën dhe riprodhimin e tyre. Per disa parazite, terreni me i pershtatshem eshte lekura, per te tjeret eshte siperfaqja e mukozave, ndersa te tjeret, kane si habitat optimal, mjedisin e brendeshem te organeve. Disa nga mikroorganizmat jane parazite ekstraqelizore dhe riprodhohen vetem ne kete mjedis e kesisoje behen te lendueshem dhe preja e fagocitozes; te tjeret jane parazite te detyrueshem intraqelizore, te cilet per te mbijetuar kerkojne kushte te posaçme qelizore, ku replikohen detyrimisht, si ndodh me viruset. Ekzistojne dhe parazite intraqelizore fakultativ, qe mbijetojne dhe riprodhohen si intraqelizore dhe ekstraqelizor, si p.sh bakteriet dhe protozoaret. Hyrja e parazitit ne qelize mund te jete ne menyre pasive (fagocitoza, pinocitoza, ose nga fuzioni i membranës), cilesi keto, qe karakterizojne viruset e inkapsuluar, por mund te jete dhe aktive, çka kerkon konsumim energjie, si ndodh me rikeciet dhe protozoaret. Disa mikroorganizma e modifikojne gjendjen e tyre (habitatin), duke zhvilluar cikle vitale komplekse te shprehura me forma ndermjetese ekologjike, para se te infektojne njeriun (malaria dhe ekinokoku).

Ne morine e mikroorganizmave, qe prekin e demtojne shendetin e njeriut, jane dhe nje grup i caktuar, qe shprehin zgjedhshmeri per te goditur qeliza e inde te veçante dhe ky fenomen emertohet tropizem. Shembull paradigmatic jane grupi i gonokokeve, te cilet permbajne molekula, qe ndermjetesojne adezionin e tyre me receptoret e qelizave te mukozes te organeve gjendore. Specifika te ngjashme shprehin disa viruse, te cilet me ane te receptoreve specifike, e zgjedhin qelizen per replikimin intraqelizor. Keto veçori nuk jane te vetmet per te percaktuar indin ku mikroorganizmat nderhyjne per te zhvilluar sëmundjen, pasi gjate nderveprimit te organizmit me keta agjenta demtues, ndikon dhe ndjeshmeria e lendueshmeria e vete indeve, aftesia per te lejuar shumfishimin e mikroorganizmave, ose per te kunder reaguuar. Mund te ndodhi qe, shkaktoi te invadoje inde te shuanta, por jo ne te gjitha shkakton demtime, nderkohe, qe demton vetem ato inde, qe jane me te lendueshme, si ndodh me viruset neurotrope, qe pelqejne te lendojne vetem qelizat nervore.



### 10. 1. 2. Ndërveprimi bujtës – mikroorganizëm/parazit.

Kontakti me një mikroorganizëm ose parazit, që të çojë në zhvillimin e një sëmundje infektive, varet nga virulenca e shkaktarit dhe nga rezistenca e organizmit të bujtësit. Pra termat infeksion dhe sëmundje infektive nuk janë sinonime. Infektueshmëria është aftësia që ka organizmi i një bujtësi të caktuar të pranojë agjentin, ndërsa aftësia potenciale për të zhvilluar sëmundjen infektive, është virulenca. Kompleksi i ndërveprimit reciprok bujtës-mikroorganizëm/parazit në nivelet molekulare, është shprehje e konfliktit midis rezistencës dhe virulencës.

*Virulenca* e lartë, shpreh aftësinë e agjentit infektiv të shkaktojë sëmundje në një person me rezistencë normale, ndërsa virulenca e ulët është aftësia e shkaktarit për të vepruar vetëm në organizëm me rezistencë të ulët, si ndodh në infeksionet oportunistike, që zhvillojnë sëmundje në individë me aktivitet mbrojtës të dobët dhe me përgjigje imunitare të ndryshuar.

*Patogeniteti*, përfshinë spekter me të gjere veprimi të agjentëve infektivë si:

- aftësia të krijojnë infeksione e të riprodhohen në organizmin e bujtësit, duke i imposhtur faktorët mbrojtës normal, ose të përfitojnë nga barrierat defektive e të lënduara;
- të prodhojnë endotoksina, ekzotoksina, enzima litike dhe lëndë të tjera, që dëmtojnë direkt indet bujtëse e që kompromentojnë proceset rigjenerative;
- të nxisi përgjigjen e qelizave të bujtësi kundër agjentit infektiv, të cilat në vazhdim mund të shkaktojnë dëmtimin e vete indit bujtës, dukuri që shihen gjatë përgjigjes imunitare të zhvilluar kundër virusit të hepatit akut, që përfundon me shkatërrimin e qelizave hepatike.

Agjentët patogen, pasi hyjnë në organizmin e njeriut, mund të mbeten të kufizuara në vendin e hyrjes, ose kur aftësite shumfishuese e levizese i kapërcejnë barrierat mbrojtëse të bujtësit, atëherë përhapen dhe invadojnë çdo pjesë të trupit. Shpërndarja e infeksionit, fillimisht ndjek rrugët me rezistencën më të dobët indore, për çka preferon hapsira perivaskulare, enet e gjakut, enet limfatik.

Në varësi të virulencës, e të rezistencës së indit, zhvillohet dhe historia natyrale e infeksionit. Kur stafilokoku infekton lekuren, fillimisht krijohet një absces të vogël me shtrirje lokale (furunkula) dhe më pas përhapet duke ndjekur rrugët normale të drenazhi limfatik, për çka nderlikohet me limfagoit dhe kur arrijnë në limfonodul, zhvillojnë limfadenit rajonal të pasuar me bakteriem (infeksion hematogen), që përfundon me mbjelljen e kolonive bakteriale në inde të tjera.

Viremia, bakteremia dhe parazitemia kalimtare, janë dukuri komune në fazat e hershme të infeksioneve lokale. Prania për kohë të gjatë e agjentëve infektivë në qarkullimin e gjakut zhvillon sepsis, që nderlikohet me dy gjendje klinikomorfologjike, që janë septicemia dhe septikopiemia.

**Septicemia.** Karakterizohet me hyrjen, proliferimin e qarkullimin e mikroorganizmave në gjak, por përveç vatrës septike, nga mërr origjinën ky infeksion, nuk shihen dëmtime të tjera. Përgjithësisht, vatra septike nderlikohet me limfagoit dhe me limfadenit rajonal, që janë rrugët, që favorizojnë hyrjen e shkaktarit në gjak. Në rastet kur vatra septike ndodhet direkt në enet e gjakut, siç ndodh me tromboflebitet, atëherë do të mungojë limfagoiti dhe limfadeniti rajonal.

Gjatë septicemisë zhvillohen dëmtime nekrotike në organet e prekura, që çojnë në insuficiencë funksionale. Shtimi i tepert i leukociteve nderlikohet me trombe leukocitare dhe trombe hialine në mikroqarkullimin e këtyre organeve, ku shoqërohen me dëmtime të parietit të vazave dhe zhvillimin e hemoragjive të vogla në serozat, në mukozat e në brendësi të organeve (sufuzione perivaskulare).

Bakteremia dhe toksinat bakteriale provokojnë hemolizë, çka bën që hemoglobina të çlirohet fillimisht të përthithet e të ngjyrosi intimen e vazave dhe më pas



te zhvilloje hemosiderozen e organeve. Keto demtime shoqerohen me hiperplazi te sistemit retikuloendotelial, qe shprehet me zmadhim shpenetke e te gjenderrave limfatike.

**Septikopiemia.** Eshte gjendje e avancuar dhe më e rende e sepsit, ku krahas vates, qe eshte burim i perhapjes me gjak te embolave bakteriale, zhvillohen dhe vatra inflamatore purulente ne inde e ne organe te tjera. Kjo menyre perhapje me embola bakteriale, ose me trombe te infektuar, ka orientuar, qe mbjellja e infeksionit ne organe te tjera te emertohet metastaza septike, ku fillimisht ndodh infarkti i indit, nje terren favorizues per proliferimin bakterial dhe me pas zhvillohen abscese (Fig. 10. 1 e 10. 2). Vatrast septike metastatike ne organet çifte jane simetrike, çka tregon perhapjen hematogjene te kolonive e te trombeve bakteriale.



Fig. 10. 1. Abscese multiple ne melçi.

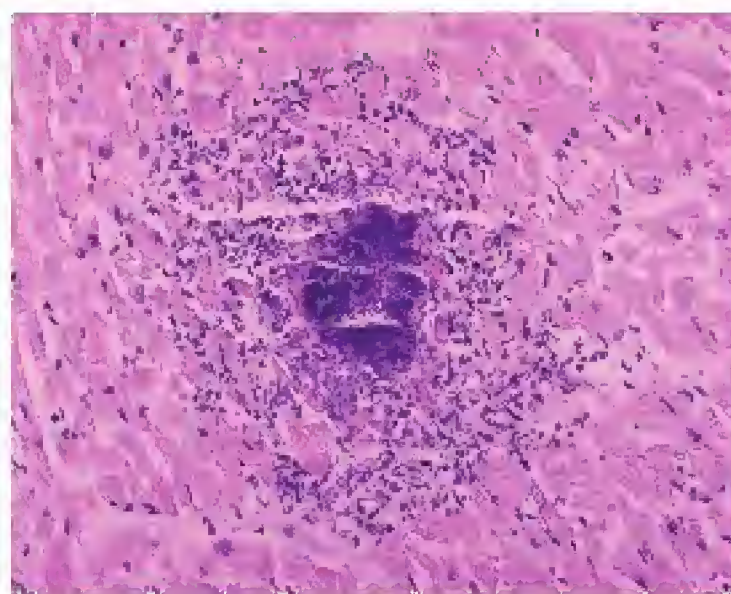


Fig. 10. 2. Absces i miokardit ne septikopiemi.

### 10. 1. 3. Përgjigjia e indit bujtës ndaj infeksionit.

Nderveprimi i agjenteve infektues me organizmin dhe reaksionet kunderpergjigjese, reaguese e mbrojtese te tij, shprehen me dukuri inflamatore komplekse dhe te shumellojshme.

**Inflamacioni eksudativ.** Eshte reaksioni klasik i demtimit inflamator akut te indit, i shkaktuar nga agjenta infektive, qe nxisin vazodilatim, rritje te permeabilitetit vaskular dhe leukotaksi. Perzierja e leukociteve neutrofile me detritin qelizor dhe eksudatin, çon ne formimin e qelbit. Mikroorganizmat, me aftesi te larte shumfishimi dhe zhvillimin e inflamacioneve eksudative, jane bakteriet ekstraqelizore, qe emertohen “piogene” (qelbformuese).

**Inflamacioni nekrotizant.** Demtimi qelizor i shkaktuar nga mikroorganizma teper virulente dhe toksike, ka ecuri te rende, duke u shprehur me nekroza te qelizave parenkimale e te strukturave stromale, por me shprehje te dobet te reaksioneve eksudative. Ky reaksion shfaqet ne individat me mbrojtje qelizore difektuoz, te cilet behen subjekte te infeksioneve akute nga agjenta oportuniste.

**Inflamacioni granulomatoz.** Mbizoterohet nga komponenti vaskuloproliferativ dhe infiltrimi mononuklear, qe te perziera se bashku formojne granulomen. Shkaktaret kryesisht jane mikroorganizma intraqelizore fakultativ, qe ndahen ngadale dhe jane te pakontrollueshem nga leukocitet, si p. sh bacilet e TBC dhe te lepres. Granuloma shkaktohet dhe nga lende te huaja qe hyjne e mbeten ne inde.

**Inflamacioni intersticial.** Perfaqeson inflamacionin intersticial difuz, te perbere nga mononuklear dhe elemente proliferativ fibrokonjuktival te moderuar, te shprehur me ecuri akute ose kronike, si ato qe zhvillohen si pergjigjie nga viruset dhe nga treponema

**Inflamacioni citopatik – citoproliferativ.** Zhvillohet ne rrethana te vecanta, kur qeliza infektohet me viruse, e cila favorizon replikimin viral ne rrethanat e



nje konflikti, qe shprehet me krijimin e inkluzioneve virale intracitoplazmike dhe intranukleare, ndersa qeliza bujtese peson hipertrofi ose formon shume berthama. Inkluzionet ne citoplazem e ne berthame, shihen ne mikroskop optik dhe mund te ndihmojne ne diagnozen e infeksioneve virale (p.sh herpesviruset).

## 10. 2. SËMUNDJET NGA VIRUSET

Viruset jane nder shkaqet komune te semundjeve infektive. Njihen mbi 400 specie virusesh, qe zakonisht zhvillojne infeksione me ecuri klinike asimptomatike, per çka dhe diagnoza e ketyre afeksioneve eshte relativisht e veshtire. Viruset krijojne nje suate klinikomorfologjike te veçante, qe e orientojne njekun te dalloje infeksionin viral (vetem replikimi virusi), nga semundja e shkaktuar nga viruset, pra kur replikimi i virusit shkakton demtime indore. Per keto semundje infektive, ka rendesi evidentimi i tipit te virusit dhe prania e antitropave specifike antivirale ne serumin e te semurit.

Viruset jane parazitë te detyrueshem intraqelizorë, cilesi kjo qe u lejon replikimin, duke perdorur komponentet metabolik dhe struktural te qelizes bujtese. Çdo virino, perbehet nga genoma e acideve nukleike me filament tek ose dopio-filament DNA, ose me RNA, te vendosur ne menyre lineare, rrethore ose segmentare, te mbeshtjella nga kapsida, qe eshte nje strukture e perbere nga proteina te kodifikuara nga genoma virale. Proteinat e kapsides jane te agreguara ne subunitete te riperseriteshme, ne struktura me simetri helikoidale, ose heikosahedrike. Viruset me strukture helikoidale, qe prekin njeriun e kafshet, si dhe disa viruse heikosahedrike, mbulohen nga nje mbeshtellese me proteina specifike virale, si dhe me lipide e karbohidrate me origjine nga qeliza e bujtesit, te cilat perdoren kur virusi fillon te riprodhohet.

Cikli i replikimit te virusit, fillon sapo ai sulmon qelizen bujtese. Akti i pare eshte lidhja specifike e proteinave virale, me receptoret e siperfaqes se qelizes (hemoaglutinina ne virusin e influences, proteina fibroze ne adenoviruset). Nder receptoret qelizor me te njohuri jane proteina CD4 per limfocitet helper, qe lidhin virusin HIV, proteina CD3 per faktoret e komplementit, te lidhura nga virusi Epstein-Barr dhe receptori per acetilkolinen per virusin e terbimit. Pasi eshte krijuar lidhja ndermjet receptoreve, virioni ose vetem nje pjese e tij, qe permban genomen se bashku me polimerazen, depertojne membranen qelizore dhe hyjne ne qelizen bujtese (endocitoza receptoro-mediate), duke e shkrire mbeshtjellesen e tij me membranen plazmatike, ose duke e pershkruar membranen qelizore.

Ne brendesi te qelizes, virusi humb kapsiden, pra ndahet genoma nga elementet strukturale mbeshtjellese dhe keshtu humb aftesine infektuese, ndersa genoma hyne ne fazen e sintezes, qe paraprin replikimin. Sinteza e DNA kryhet ne berthamen e qelizes bujtese, ndersa sinteza e RNA dhe e proteinave zhvillohet ne citoplazem. Genoma virale dhe proteinat e kapsides sintetizohen dhe bashkohen duke formuar virionin, i cili flaket jasht ne menyre direkte, ose me ane te sythimit te membranës qelizore. Per te prodhuar nje semundje infektive sistemike, virusi duhet te kaperceje te gjitha barrierat natyrale dhe mbrojtjen imunologjike te bujtesit, kesisoj duhet te depertoje dhe te lidhet me qelizat ne piken e hyrjes; te replikohet ne brendesi te qelizes bujtese; te perhapet duke arrijt qelizat, qe i ka objekt goditje dhe pse te lokalizuar ne distanca te largeta.

*Hyrja e virusit.* Viruset hyjne ne organizem nepernjete aparatit respirator, treset, urinar e gjental, ndersa barrierat potente te lekures dhe te mukozave, mund te kapercehen nga pickimet e insekteve (arboviruset), nga kafshimi i kafsheve



(virusi i terbimit), me plaget dhe me erozionet e mukozes (HIV) dhe nepërmjet ageve për injeksionet nga virusi i hepatit B, C dhe HIV.

*Shpërndarja.* Viruset shpërndahen me rrugë hematogene, limfogene, ose perineurale. Virusi i hepatit B, pikornaviruset dhe togaviruset shtegtojnë të lirë në plazëm; herpesviruset dhe virusi i HIV, transportohen me leukocitet; ndërsa viruset e etheve të Kolorados transportohen me eritrocitet. Disa viruse replikohen në brendësi të makrofageve, gjatë shtegut në enët limfatike, ndërsa të tjerë inaktivizohen në këto mjedis. Përhapja e viruseve me nervat është e detyrueshme për virusin e terbimit dhe fakultativ për virusin e herpes zoster.

Infektimi i qelizave në largësi nga vatra e hyrjes së virusit, nëse nuk mediatohet nga receptoret specifike të virusit, atëherë lehtësohet nga proteazat specifike indore, si ndodh me paramiksoviruset, të cilët nuk janë infektive, për deri sa glikoproteinat e mbështjellesës nuk kanë pësuar tretjen proteolitike.

Proçeset e nderlikuara të nderveprimave dhe të bashkëpunimit virus-qeliza të bujtësit, mund të bëjnë infeksionin viral të tipit abortiv (cikli i replikimit intra-qelizor jo i plotë), infeksioni mund të jetë latent (virusi është i fshehur ose shfaqet herë pas here në ecure të sëmundjes) dhe i qëndrueshëm, kur virioni sintetizohet në vazhdimësi në qelizat me funksione të alteruara.

Infeksionet virale evokojnë formimin e antitrupave neutralizues, që lidhen me epitope specifike të kapsidës së virusit dhe në këtë mënyrë parandalojnë ngjitjen e virusit dhe depertimin e tij në qeliza. Organizmi formon aglutinina specifike, që nxisin largimin e virusit nga makrofagu, ose aktivizojnë komplementin serik, që çon në lizen e viruseve, që janë me mbështjellëse. Qelizat e infektuara me viruse, mund të vriten me mekanizmin e citotoksicitetit të ndërmjetësuar si nga antitrupe, ashtu dhe nga komplimenti serik (ADCC).

### 10. 2. 1. Sëmundjet virale të aparatit respirator.

Aparati respirator preket nga shumë lloje virusesh, që shkaktojnë sëmundje, me gravitet, që shkon nga rrufa banale bezdisese, deri në pneumoni, që rrezikojnë mbijetesën e të sëmurëve të moshuar, që vuajnë dhe nga patologji kardiovaskulare, të femijëve të moshës së gjirit, sidomos ato me nutricion të ulur, të sëmurëve me imunodepresion, ose të sëmurëve të shtruar në spitale, në të cilët infeksioni viral shpërthen në mbinfeksion dytesor bakterial etj.

Preferenca e viruseve për aparatin respirator, lidhet me demtimet e barrierës lokale të mukozave dhe të epiteleve veshes, nga prania e obstruksioneve bronkiale dhe dobësimi i fagocitozës. Aparati respirator mbrohet me IgA sekretore, me makrofaget alveolar, me qelizat Natyral Killer dhe nga shtresa e mukusit, e cila përmban glikoproteina me efekt frenues për viruset. Megjithatë, prania e receptoreve specifike, i bën viruset të aftë të hyjnë në brendësi të qelizave që sulmojnë. Virus i influencës përdor hemoaglutininat, që lidhin acidin neuraminik të receptoreve të qelizave epiteliale; miksoviruset dhe paramiksoviruset përdorin neuroaminidazën, një enzimë që ul viskozitetin e mukusit dhe kështu virusi çlirohet dhe leviz kur mbetet në kurthin e mukusit.

Viruset në aparatin respirator krijojnë shumë lloje demtimesh si rinitë, sinuzitë, otitë të veshit të mesëm, faringitë dhe tonsillitë, ndërsa në vijat e poshtme të frymëmarrjes, proçeset inflamatorë ndjekin rrugën zbritëse në pëmen bronkiale, ku shkaktojnë laringitë, trakeobronkitë (fig. 10. 3), bronkitë, bronkiolitë, pneumonia intersticiale dhe pleuritët. Çdo tip virusi, që prek aparatin respirator është në gjendje të provokojë një ose disa sëmundje.

- *Viruset koksaki*, janë shkaktores të shpeshtë të infeksioneve jo specifike të vijave të sipërme respiratore. Shtamet e tipit A shkaktojnë herpesanginen, një inflama-



cion i shtrire, qe perfshine faringun dhe tonsillat, ku shprehet me hiperemi dhe formimin e fshikzave, qe dallohen nga ato te viruseve herpes. Viruset koksaki te grupit B shkaktojne pleurite dhe miokardite.

- *Echoviruset*, shkaktojne faringite, qe shoqerohet me ekzanteme makuloze, ose petekiale ne lekure etj.
- *Infeksionet nga rhinoviruset*, jane shkak komuni i rrufes se zakoneshme, qe emertohet dhe ftohja..
- *Viruset respiratore sinciciale dhe parainfluencale* prekin te porsalindurin dhe femijet e moshes se gjirit, duke shkaktuar bronkiolite dhe pneumoni intersticiale (Fig 10. 5), qe mund te behen vdekjeprures.
- *Adenoviruset* (31 serotipe), shkaktojne infeksione te lehta te vijave te sipërme respiratore dhe ralle here pneumoni akute te tipit intersticial. Disa adenoviruse shkaktojne ethe, faringite e konjuktivite, ndersa adenovirusi i serotipit B, shkakton epidemine e keratokonjuktivitit hemoragjik.
- *Viruset e influences te tipi A dhe B*, jane shkaketares kryesor te afeksioneve te vijave te poshteme te frymemarrjes si te bronkivate dhe pneumonive intersticiale, te manifestuara me ethe, mialgji e dhimbje te forta koke (sindromet influencale) dhe nderlikime ekstrapulmonare. Keto infeksione behen shkak vdekje ne pacienta, qe kane dhe miokardit intersticial (sindroma e Reye).

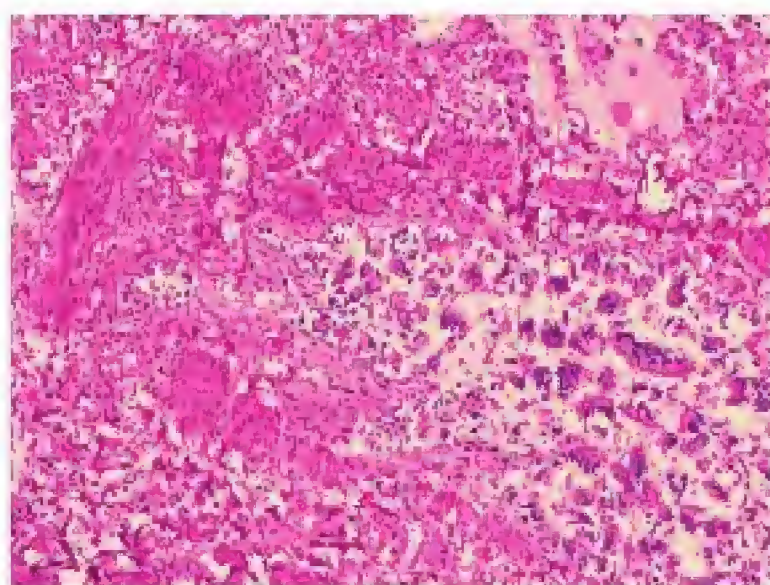


Fig. 10. 3. Qeliza epiteliale me cilie, te deskmuara ne lumenin bronkial.

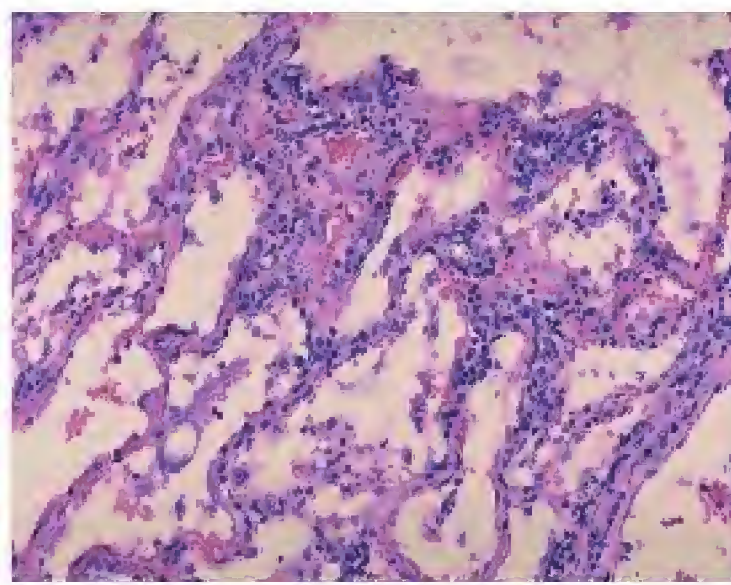


Fig. 10. 4. Pneumoni intersticiale e shkaktuar nga virusi respirator sincicjal.

**Morfologjia.** Demtimet morfologjike ne infeksionet virale, ndryshojne sipas segmentit te vijave respiratore qe prekin.

**Infeksionet e vijave te sipërme respiratore.** Shprehen me inflamacione akute: hiperemi, edeme te mukozes te shoqeruara me eksudat jospecifik te korionit dhe me shtim te sekrecioneve mukozale. Eksudati viskoz dhe masat dense te mukusit, mund te bllokojne konkat, sinuset nazale dhe tubin e Eustakit, duke favorizuar shperthimin e infeksioneve dytesore bakteriale purulente.

Prekja nga viruset e unazes tonsillare te Waldayer, qe kryesisht ndeshet ne femije dhe ne moshate reja, shprehet me hiperplazi difuze limfocitare, hiperemi dhe edema te tonsillave dhe prani polimorfomuklearesh neutrofile.

**Laringotrakeobronkiti dhe bronkioliti.** Shpesh bashkeshoqerojne rrufen banale, ose ftohjen stinore, qe karakterizohet me hiperemi, edeme te kordave vokale e te mukozes trakeobronkiale, te krijuara nga inflamcioni eksudativ jospecifik i korionit, qe eshte burim per sekrecionet e shtuara nga mukoza trakeobronkiale dhe te shprehura me kolle e nxjerrje gelbaze. Lendimi i cilieve te qelizave te epitelit bronkial, favorizon mbivendosjen ne kete terren te demtuar dhe te infeksioneve bakteriale, qe zakonisht jane supurative. Kur edema, masa e mukusit, eksudati purulent dhe detriti qelizor e bllokojne hapsiren bronkiolare, atehere zhvillo-



het atelektaze pulmonare dhe emfizeme kompensatore. Keto demtime perfundojnë me organizimin e zones së inflamuar, çka shkakton bronkiolitit obliterated, një demtim permanent, që thellon gjendjen e insuficiences respiratore të sëmurit.

***Pneumonia interstiale.*** Është demtim inflamator vatrës ose difuz i septeve interalveolare dhe i interstitit, ku shprehet me hiperemi, edeme e prani infiltratesh mononukleare. Alveolat zakonisht janë të ajrosura, por shpesh përmbajnë makrofagë dhe pneumocite të tipit II të deskuamuar (Fig. 10. 4). Përgesimi i sëmundjes, intensifikon trashjen e septeve nga edema dhe infiltratet inflamatorë dhe në rastet me depozitime fibrinogjeni, çon si pasojë në formimin e membranave hialine në faqen e brendshme alveolare, të cilat e reduktojnë sipërfaqen respiratore. Keto demtime manifestohen me dispnea nga i sëmurit.

Në rastet me pneumoni interstiale me fillim të shpejtë dhe me zhvillim të vrullshëm, demtimeve të sipërme u mbivendoset dhe një komponent fibrinohemoragjik, që e rëndon gjendjen dhe e përkeqëson prognozen e të sëmurit.

Në format klasike dhe pa dukuri nekroze të parenkimes, keto modifikime janë të rikthyeshme dhe pasohen me rigjenerim të epitelit veshës e ripërteritje të arkitektures e të funksionit alveolar. Rastet me demtime fibrinohemoragjike alveolare, shoqërohen me superinfeksione bakteriale, që e keqësojnë gjendjen. Demtimet fibrinohemoragjike në mesin përforim të fibroblastëve, fibroze dhe organizim të fibrinës, që pushton hapsirat alveolare, duke u unifikuar me septet dhe në këtë mënyrë krijojnë një demtim të imët retikular, që në ekzaminim radiologjik paraqitet opake, me pamjen e quajtur “xhami i zmeriluar”, që e orienton mjekun të identifikojë diagnozën e pneumonise interstiale të organizuar.

### 10. 2. 2. Sëmundjet virale të aparatit tretës.

Aparati gastrointestinal zoteron aftësi të posaçme mbrojtëse ndaj agjentëve demtues. Kësisoj peshtyma, sekrecionet acide të stomakut, enzimat proteolitike të pankreasit dhe lëngu i tëmthit, veprojnë si detergjente e në keto rrethana janë të paket viruset, që mund t’i rezistojnë kësaj mjedisi. Megjithatë, proteinat e kapsidës të virusit të hepatitit A dhe një grup enterovirusesh i rezistojnë kësaj mjedisi acid dhe bëhen shkak i disa sëmundjeve.

Vepri demtues i viruseve në epitelin e traktit të tretës, shprehet me veçori në formë dhe në gravitet. Rotaviruset, zakonisht provokojnë infeksione të tipit gastroenteriti, ndërsa reoviruset dhe pse i kapërcejnë qelizat M të mukozës intestinale dhe i arrijnë vazat e gjakut, nuk arrijnë të shkaktojnë as demtime lokale. Nën sëmundjet me natyrë virale, më të rëndësishme të aparatit të tretës janë:

#### **Parotiti epidemik (shytat).**

Është sëmundje akute e shkaktohet nga virusi i parotitit, një paramiksovirus, që përhapet në rrugë ajrore dhe që zhvillon inflamacion e fryrje kalimtare të gjendrave parotide dhe të gjenderrave të tjera të peshtymës. Kjo sëmundje prek kryesisht fëmijet, me maksimumin e incidencës në moshat nga 5 në 15 vjeç. Virusi prek dhe pankreasin, testikujt, vezoret, sistemin nervor qendror, miokardin etj. Në format atipike, i sëmurit ka dhimbje barku, edeme dhe dhimbje të testikujve, të bashkeshoqëruar me limfadenopati të gjeneralizuar e splenomegali.

***Morfologjia.*** Prekja e gjenderrave parotide është bilaterale në 70 % të rasteve, unilaterale në 20 % të rasteve dhe me lokalizim vetëm në gjenderrat e peshtymës të nënjuhës në 10 % të rasteve. Makroskopikisht, gjenderra paraqitet e fryrë, me konsistencë të butë pastoze, në prerje ka pamje të lengështuar, të ndritshme, me sipërfaqen e seksionuar me ngjyrë të kuqe në kafe.

Në ekzaminim mikroskopik, interstici i gjenderres shpreh edeme difuze dhe prani infiltratesh histiocitare dhe plazmocitar, që shtypin e lendojnë acinuset dhe



duktuset gjenderrore. Ne disa raste zhvillohen nekroza vatrore dhe perhapje e eksudatit ne strukturat epiteliale.

Virusi i parotitit prek jo rralle dhe organe te tjera, sidomos testikujt, ku shkakton infamacion (orchitis), qe mund te jete unilateral ose bilateral. Inflamacioni nen albuginean testikulare shprehet me edema intensive, me nekroza te tubujve seminifere dhe me mikroinfarkte, qe rrethohen me infiltrate te dendur elementesh neutrofile. Ne fazen e sherimit, keto demtime zevendesohen me ind bashkelidhes qe perfundon me shnderimin e testikutit ne nje mase fibrosklerotike, qe çon ne sterilitet mashkullor te perhershem. Ne parotitin epidemik, mund te preket dhe panareasi, ku demtimet marrin karakter destruktiv, te prezantuara me nekroze te parenkimes dhe te indit dhjamor, te shoqeruara me infiltrate leukocitesh neutrofile. Mund te verifikohet meningiti dhe encefaliti viral, por zakonisht keto organe demtohen lehte dhe pa tipare te veçanta morfologjike. Te semuret me parotit epidemik, pergjithesisht mbeten te imunizuar. Prekja nga virusi dhe perhapja epidemike e semundjes, parandalohen me vaksinim masiv te femijeve.

#### **Enteritet virale me diarre.**

Nje grup virusesh enterogene, jane shkaktare relativisht te shpeshte te diarre-ve akute, sidomos rotaviruset dhe parvoviruset, te tjeret si astroviruset dhe caliciviruset jane shkaktare sporadike, ndersa adenoviruset shkaktojne diarre ne 10 % te femijeve te moshes se gjirit.

**Rotaviruset.** Transmetohen nepermjet qarkut orofekal, ne menyre te veçante preken femijet e moshes se gjirit, por dhe grup moshat 1 – 10 vjeç. Enteritet nga keto viruse ndeshen me shpesh ne stinen e dimrit (vendet me klime te bute) dhe ne stinen e veres me thatsira (vendet tropikale). Ne USA, rotaviruset provokojne 50 % te rasteve me diarre ne femije te moshes se gjirit, ndersa ne vendet ne zhvillim, incidenca e enteriteve virale perfageson 12 – 38 % te rasteve, pasi jane me te shpeshta enteritet me origjine bakteriale.

Diarrea nga rotaviruset shprehet klinikisht ne forme te lehte. Pas nje periudhe inkubacioni qe zgjat rreth 48 ore, pasohet nga nje faze diarresh qe zgjasin rreth nje jave, te shoqeruara me ethe, me te vjella e mungese oreksi, qe e çojne femijen ne dehidratim nga çrregullimet serioze te ekuilibrit hidroelektrolitik, jo rralle me pasoja te renda dhe vdekje.

Demtimet morfologjike ne mukozen intestinale perfagesohen me edeme dhe me infiltrate te perziera elementesh inflamatore mononukleare ne lamina propria, me shkurtim dhe me amputim te mikrovileve, si dhe me hiperplazi reaktive te qelizave te kripteve mukozale.

**Parvoviruset.** Infektojne femijerine e dyte dhe te rriturit, duke shkaktuar enterite epidemike, pergjithesisht me perhapje lokale dhe qe zgjasin gjate tere vitit. Kohe me pare, viruset e ketyre epidemive diarreike, perkufizoheshin sipas vendit ku shfaqej (si p.sh “*agjenti i Norwalk*”), por me pas u arrit te identifikohen ne materiet fekale te femijeve te semure, nga rezultoj si shkaktares e vertete te ketyre shperthimeve epidemike, ishte grupi i parvoviruseve. Keto viruse kane periudhe incubacioni te shkurter, rreth 18 ore dhe me pas manifestohen me diarre ujore, qe zgjasin 1-2 dite, pa tenezma. Ne disa femije, sidomos ato te kequshqyer, diarre mund te vazhdoje me gjate.

Morfologjia e enteritit nga parvoviruset prezantohet me edema dhe prani infiltratesh te perziera inflamatore ne lamina propria, me shkurtim e amputim te mikrovileve te qelizave veshese te mukozes dhe hiperplazi reaktive te qelizave te kripteve mukozale. Demtime intestinale mbeten per kohe te gjate dhe pasi çduken shenjat klinike.



### 10. 2. 3. Sëmundjet virale të veshjeve epiteliiale.

Epiteliet janë strukturat indore me të preferuara nga infeksionet virusale, si për faktin se janë pikat e para të kontaktit, ashtu dhe për tropizmin e veçantë që kanë viruset për qelizat epiteliiale. Infeksioni nga viruset karakterizohet me proliferim të epiteleve në tre variante:

- a. proliferim epitelial i harlisur;
- b. proliferimi me modifikime citopatike të qelizave epiteliiale në maturim dhe të shoqëruara me prani inkluzionesh intraqelizore (koilocitoza);
- c. proliferimi i shoqëruar me infiltrate inflamatore mononukleare intersticiiale e bazale.

Infeksionet virusale manifestohen me veçori klinikomorfologjike sipas tipit të epitelit që infektojnë.

#### Fruthi (Morbili).

Është sëmundje infektive akute e shkaktuar nga një paramiksovirus me RNA, me aftësi të lartë ngjitshmërie, që përhapet në rrugë ajrore me spërkat e peshtymes, por që transmetohet dhe me rrugë placentare. Pas një inkubacioni që zgjat 10 ditë, sëmundja shprehet me ethe, me ekzanteme të gjenralizuara në lëkurë dhe në mukozën e gojës, me konjunktivite e limfadenopati. Këto shenja arrijnë maksimumin e shprehjes klinike në pak ditë dhe çduken brenda një ose dy javë.

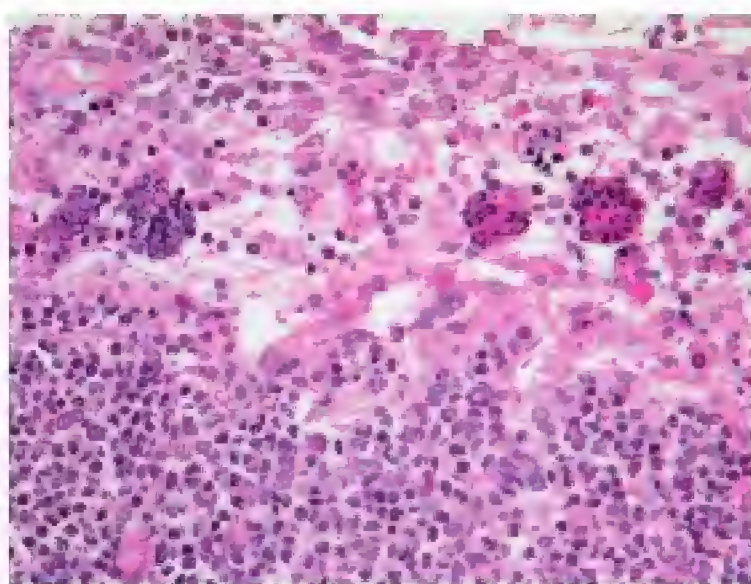


Fig. 10. 5. Qelizat e Warthin – Finkeldey në mukozën e apendiksit.

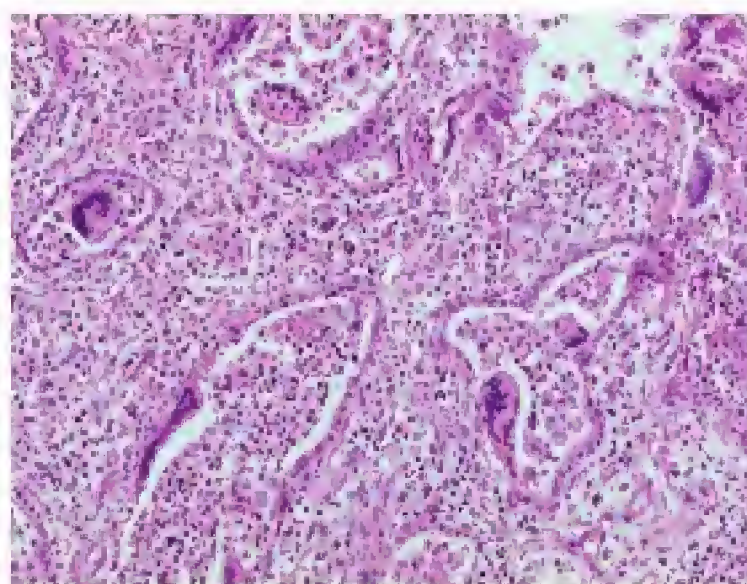


Fig. 10. 6. Pneumonia gjigandoqelizore e fruthit.

Fruthi zakonisht ka karakter endemik, por në rrethana të veçanta, kur në popullatë ekzistojnë kontigjente të mëdha receptive (të pavaksinuar), atëherë merr përhapje epidemike. Në Shqipëri, fruthi ka qenë endemik, me shpërthime të rralla, por në 50 vitet e fundit është manifestuar me 4 epidemi.

Epidemia e parë u shfaq në vitet 1948-1949 dhe preku rreth 40 000 fëmijë, duke u shprehur me shumë nderlikime dhe me vdekshmëri të lartë.

Epidemia e dytë në vitet 1954-1955, preku rreth 190 000 persona, me përqindje të lartë nderlikimesh dhe me 1712 raste vdekje.

Epidemia e tretë në vitet 1970-1971 preku rreth 48 000 persona, në një kontigjent popullatë receptive rreth 1 milion banorë, por zhvillimi i plotë i epidemisë u nderpre me vaksinimin masiv të popullatës, që çoi në pakesimin e rasteve me nderlikime dhe sidomos në uljen e vdekshmërisë, vetëm në 71 raste.

Epidemia e katërt filloi në mesin e vitit 1989, por përhapja e saj u kufizua nëpërmjet vaksinimit masiv të popullatës.

Sëmundja shprehet me shenjat e fotofobisë, djegie të syve, ekzanteme punktiforme, me formim fshikzash dhe të ulçerave në mukozën e gojës, prandaj duktit të Stensen të gjenderrave të peshtymes (njollat e Koplik). Në këtë fazë të hershme



shfaqet limfadenopatia dhe splenomegalia. Ethja dhe shenjat e tjera të sëmundjes çduken, sapo ekzantema fillon të zbehet dhe të deskuamohet epiderma.

Sherimi i sëmundjes krijon imunitet të plotë. Në rastet kur prek femijet latante të kequshqyer dhe të moshuarit, sidomos ata që vuajnë nga sëmundje që rendojnë gjendjen e përgjithshme, ose subjekte me imunodepresion, fruthi shkakton ndërlikime me pasoja të rënda për shëndetin si encefalomyelitis, pneumoni intersticiale, nefroze lipoidike, purpura trombocitopenike etj.

**Morfologjia.** Dëmtimi më i dukshëm i fruthit është ekzantema, që përfaqëson një dilataim të kapilareve të lekures, i shoqëruar me edeme dhe infiltrate modeste dhe jo specifike mononukleare. Dëmtimet ulçeroze të mukozës së gojës kanë nekroze qendrore, infiltrohen me leukocite neutrofile dhe shoqërohen me dukuri të neovaskularizimit.

Limfonodet kanë hiperplazi të moderuar folikulare, hiperplazi të qendrave gjenerative dhe prani qelizash gjigande multinukleare të Warthin – Finkelday (Fig. 10. 5), që përmbajnë inkluzione eozinofilike virale në berthamë e në citoplazëm. Këto inkluzione janë patognomonike dhe kur konstatohen, ndihmojnë në konfirmimin e diagnozës së fruthit. Pneumonia intersticiale nga virusi i fruthit (Fig. 10. 6), shprehet në një tip dëmtimi si format e shkaktuara nga viruset e tjera, pra me infiltrate mononukleare intersticiale e peribronkiale dhe me prani qelizash gjigande multinukleare me inkluzione, që shihen dhe në gelbaze.

#### **Lija (Variola vera).**

Është një sëmundje e çrrenjosur prej vitesh, me anë të vaksinimit të përgjithshëm të popullatës, por nuk duhet të harrojmë se shkaktari i lijes, një grimcë virale prej 160 nm, që përmban DNA me dy helike dhe një transkriptazë terminale, aktualisht është i konservuar në temperaturë të ultë e nën kontroll të fortë në laboratorët e mikrobiologjisë dhe të prodhimit të vaksinave, ku përdoret vetëm për qëllime studimore.

Rasti i fundit me sëmundjen e lijes u regjistrua në vitin 1976, në një subjekt të infektuar gjatë një aksidenti laboratorik. Pas kësaj ngjarjeje, rastet e dyshuara për lije kanë qenë alarme fallso, pasi shenjat klinike të shprehura me fshikzat në fytyrë, ishin nga viruset e varrës së hemorgjike, ose të lijes së majmunit.

Kur mjeku ndodhet para një rasti të dyshimtë për lijen, veprimi i parë që duhet të kryhet për dianozen është, ekzaminimi i lëngut të fshikzave në fytyrë, ku duhet të kërkohej prania e qelizave epidermale të alteruara, që përmbajnë inkluzione eozinofilike në citoplazëm, ose trupezat e Guarnieri. Quadri klinike dhe të dhënat histopatologjike, plotësohen me ekzaminime në imunofluoreshencë dhe me ekzaminime në mikroskop elektronik.

#### **Eritemat infeksioze.**

Janë sëmundje të shkaktuara nga grupi i parvaviruseve. Eritema infeksioze dhe Rozeola Infantum, kanë mbetur pak të njohura dhe pse janë dy sëmundje infektive që prekin moshat femnore, duke u shprehur me erupsione ekzantematike të lehta në lëkurë, që shpesh shërohen në mënyrë spontane.

#### **Sëmundjet nga grupi i viruseve Herpes.**

Viruset e grupit herpes janë përgjegjës të një varieteti të gjere infeksionesh, që shprehen me erupsionet vezikulare në buzë gjatë një ftohjeje, deri në sëmundje të diseminuara e vdekjeprurëse.

Sëmundjet infektive të shkaktuara nga viruset e herpes janë të shpeshta, madje thuhet se format e diagnostikuara përbejnë vetëm majën e aisbergut. Frekuenca e infeksioneve nga herpesviruset rritet me moshën dhe shumica e popullatës adulte është bartese e një ose disa prej këtyre viruseve, që shpesh krijojnë infeksione asimptomatike. Pavaresisht nga shprehja klinike në formë kutane apo në formën



hemolimfopoetike, të gjitha infeksionet nga viruset e herpes janë sistemike, fakt që më rrëndesi klinike, posaçërisht kur subjekti i prekur është me imunodepresion, ose i predispozuar për patologji të tilla dhe që dihet se kanë vdekshmëri të lartë, sidomos të sëmurët e shtruar në spital.

Tipar dallues është se virionet e familjes së herpes-viruseve janë të ngjashëm, ashtu si janë pothuajse identike inkluzionet qelizore, që vëroqhen në mikroskop optik. Speciet e herpesviruseve dallohen nga veçoritë gjenike dhe antigenike dhe për faktin se shkaktojnë sëmundje të ndryshme.

**Infeksionet nga Virusi i Herpes Simplex - I (HSV I).** Virus i herpes simpleks 1, transmetohet me kontakt fizik, si p.sh me të puthurat, çka orienton përhapjen e infeksionit brenda rrethit familjar, të afërmeve dhe miqëve. Rreth 50 % e femijëve lindin me IgG specifike kundër virusit të herpes, që janë antitrupa të transmetuar fetusit nga nëna me rrugë transplacentare. Me qëdukjen e imunitetit të trashëguar, femijet marrin infeksione të reja, që shprehen me sero-pozitivitet të lartë, madje shumë prej tyre preken nga këto viruse pa manifestuar shenja klinike, ndërkohe që të tjera janë subjekte episodesh të perseritura, të shprehura me fshikzat e “ethes”, në buzë ose të “afteve” në mukozën e gojës.

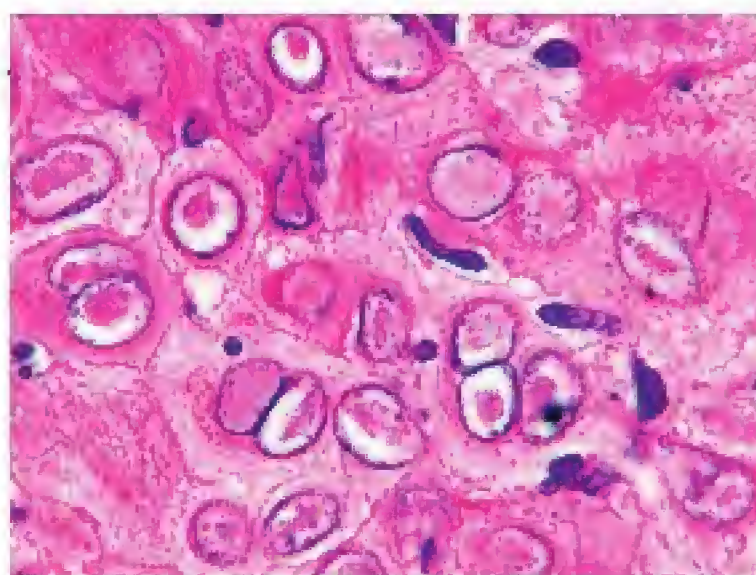


Fig. 10. 7. Inkluzionet intranukleare në infeksionin me HSV

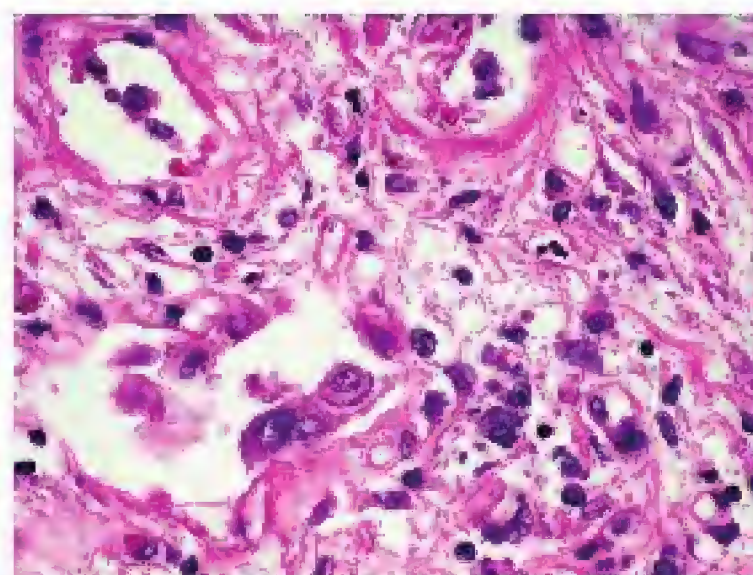


Fig. 10. 8. Pneumonia interstiale e HSV dhe qelizat me inkluzione intranukleare.

**Morfologjia.** Dëmtimet nga herpesviruset, pavarësisht nga indet dhe organet ku zhvillohen, janë të karakterizuara me modifikime citopatike, të shprehura me formimin e inkluzioneve intranukleare të tipit të Cowdry. Kur virionet fillojnë të multiplikohen në brendësi të nukleusit, kromatina e humbë ngjyrën (me E & H ka nuancë violet), me pas thërrmohet dhe copat e saj me të errëta dendësohen mbi membranën nukleare, madje krijojnë hëmbë të membranës duke i dhënë nukleusit pamje radiare, ndërsa në qendër grumbullohen virionet e gjallë dhe të vdekur, që përzihen mes tyre, duke krijuar një inkluzion, që ndahet nga pjesa tjetër nukleare nga një orbitë boshe, që në fakt është artefakt (Fig. 10. 7). Nga këto modifikime, rriten përmasat e berthamës së citoplazmës dhe qelizat mund të fuzionohen mes tyre, duke formuar qeliza gjigande multinukleare, çka ndihmon për diagnozën e infeksionit të HSV. Në disa të sëmurë, virusi i herpes nuk identifikohet në qeliza të leduara. Kjo dukuri është shpjeguar me mekanizmin e quajtur “hit and run” (godit dhe ik), madje shumë autorë e konsiderojnë si veti dhe të shumë viruseve të tjera, sidomos të viruseve kancerogjene.

Fshikzat e “ethes”, ose erupsionet nga ftohja, janë dëmtime të privileguara të lekures rreth hapsirës së gojës dhe rreth vrimave të hundës, por që mund të lokalizohen dhe në rajone të tjera. Këto fllucka intraepiteliale formohen nga edema intraqelizore dhe nga degjenerimi balloniform i qelizave epidermale. Kur rritet përmbajtja e likuide, fshikzat shpërthejnë e formojnë krustë, por ato që janë të



medha formojne dhe ulçeracione te cekta siperfaqesore. Ky grup virusesh, jo rralle zhvillon dhe pneumoni intersticiale (Fig. 10. 8), madje ne lezionet mushkërore shihen qeliza alveolare, qe permbajne inkluzione intranukleare karakteristike per HVS.

**Infeksionet nga Herpes Simplex II - genital (HSV II).** Ky virus transmetohet ekskluzivisht nepermjet aktit seksual, ose me transmetim vertikal gjate aktit te lindjes. Incidenca e ketyre infeksioneve rritet me shtimin e partnereve ne kontaktet seksuale, sidomos ne prostitutat. Perhapja e HSV-II eshte shqetesuese per pasojat, qe krijon ne organizmin e subjekteve te infektuar, pasi ky virus implicohet ne zhvillimin e karcinomes se qafes se mitres.

**Morfologjia.** Demtimet nga herpes viruset genitale (HSV II) manifestohen me fshikeza ne membranat mukozë dhe ne gjenitalet e jashteme. Kur zhvillohen ne siperfaqet e mukozave, veshikat jane kalimtare e shnderrohen shpejt ne ulçeracione siperfaqesore, te kufizuara nga infiltrate inflamatore. Prania e ulçerave herpetike te gjera e solitare ne organet genitale dhe ne buze, shpesh shoqerohen me limfadenopati satelitare. Demtimet qelizore jane identike si ato, qe zhvillohen ne qelizat epidermale. Ky virus ka aftesi te shkaktoj transformim neoplazik te qelizave epiteliale.

**Infeksionet nga viruset e Herpes Zoster (HZV).**

Ne kete grup perfshihen dy semundje infektive, e ashtuquajtura Herpes Zoster dhe variçela, te cilat shprehen me shenja klinike te ndryshme, por qe i lidh i njeti shkaktar, virusi i Variçela-Zoster.

**Herpes Zoster.** Perfaqeson riaktivizimin e nje infeksioni latent me virusin e Herpes Zoster, i shprehur me incidence te larte me rritjen e moshes te popullates. Kjo semundje dhe pse transmetohet nga adulti ne femijet, ne fakt nuk transmetohet nga femija ne te rritur.

Patogjeneza e infeksioneve nga virusi i Herpes Zoster lidhet me variçelen, e ndjekur me periudhe latence te infeksionit ne brendesi te ganglioneve nervore te rrenjeve sensitive spinale. Kur semundja recidivon, virusi i riaktivizuar, migron ne drejtim centrifugal, nga ganglionet drejt lekures ne korespondence me dermatomeret, duke zhvilluar erupsione vezikulare te lokalizuar ne trajektoren e nervit respektiv. Keto fshikza migratore shoqerohen me ndjenje kuarje bezdisese, me djegie e dhimbje te forta. Kur preken ganglioni dhe nervi trigeminal, zhvillohet paraliza faciale (sindroma e Ramsay Hunt).

Demtimet e krijuara nga HZV shfaqen shpesh ne individa te prekur nga neoplazi malinje ne faza te avancuara, ose ne vazhdim te mjekimit me immunodepresor, ne te semure me SIDA etj. Ne keto raste, demtimet jane te perhapura dhe shprehen me fshikza serohemoragjike, me nekroza te gjera te mukozave, madje dhe te organeve parenkimatoze te prekura nga infeksioni i HZV.

Ganglionet sensoriale te prekura nga virusi, jane te infiltruar nga elemente inflamatore mononukleare, qelizat nervore permbajne inkluzione intranukleare, madje disa qeliza nervore pesojne nekroza. Nderlikimet e mundeshme te HZV jane pneumonia intersticiale, encefaliti dhe mieliti transversal, i cilet shpesh permbajne demtime nekrotike, te shoqeruara me infeksione oportunistike, qe e rendojne gjendjen shendetesore te semurit.

**Variçela (lija e dhenëve).** Eshte semundje infektive virale sistemik me karakter akut, teper ngjitese, e shprehur klinikisht me erupsion vezikular te generalizuar ne lekure. Lija e dhenëve prek kryesisht femijet, si dhe te rriturit, qe nuk kane kaluar kete semundje ne femijeri.

Variçela zhvillohet me ecuri dhe pasoja te lehta ne femijet normale, ndersa ne subjekte me immunodeficienca dhe me probleme ne nuticion, mund te nderlikohet



me pneumoni, me encefalite dhe me demtime ne organet parenkimatoze. Infektimi ndodh me rruge ajrore dhe pas 2-3 jave inkubacioni, zhvillohet viremia, e pasuar nga ekzantema e gjeneralizuar, qe evoluon shpejt ne stadin e vezikulave, por pa formuar pustula. Fshikezat seroze te shumta, qe ngjajne me “nje pike vese mbi petalen e trendafilit”, shfaqen se pari ne trup dhe me pas ngjiten drejt fytyres dhe gjymtyreve. Fshikzat tentojne te mbeten intraepidermale (Fig. 10. 9) dhe kur sherohen perfundojne me regjenerimin e epitelit pa lene mbresa. Jo rralle here, nga kruajtja, keto fshikza çahen e infektohen nga flora bakteriale e per rrjedhoje zgjatet sherimi, madje perfundon me formimin e cikatriceve te imeta, qe krijojne probleme estetike ne fytyre.

#### **Infeksionet nga Citomegalovirusi (CMV).**

##### **(Sëmundja citomegalike me inkluzione - SCD).**

Ky virus, ben pjese ne familjen e herpesvireuseve dhe perfaqesohet nga serotipe te ndryshem te dallueshem ndermjet tyre per cilesite e veçanta antigenike. Citomegalovirusi eshte shkaktar i infektimit kongjenital te porsalindurve, gjate kalimit ne kanalin e lindjes (kur nena ka infeksione cervikovaginale), ndersa pas lindjes merret me qumeshtin e nenes dhe me ane te sperklave te peshtymes.

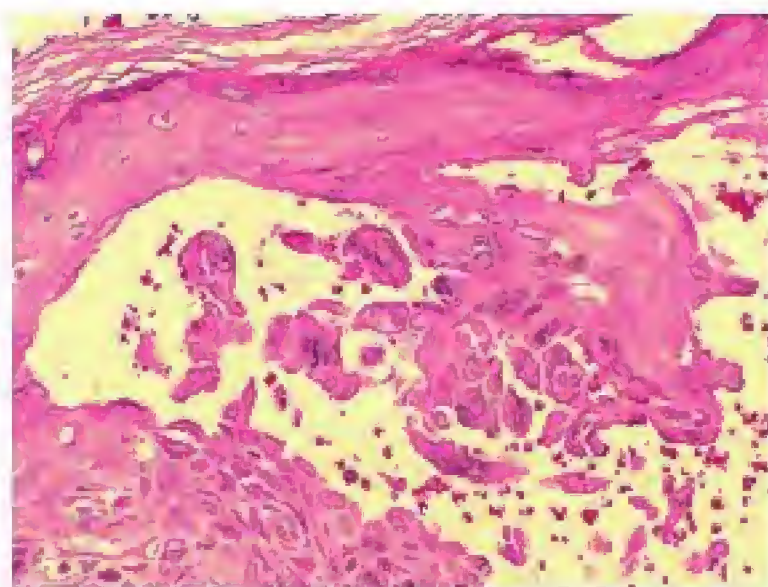


Fig. 10. 9. Varicella, fshikza intraepiteliale.

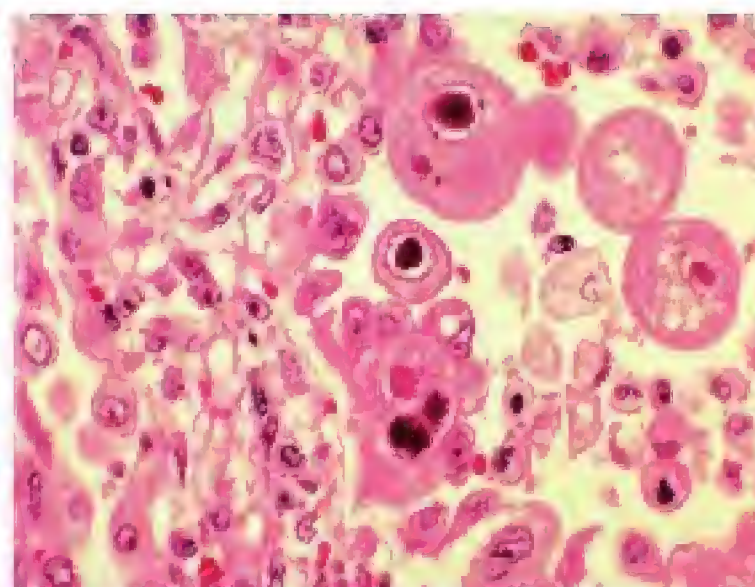


Fig. 10. 10. Pneumoni intersticiuale nga CMV.

Gjysma e neonateve, qe preken nga forma e rende te infeksionit me CMV, vdesin ne nje periudhe te shkurter kohe, ndersa ata qe mbijetojne, nje pjese manifestojne prapambetje mendore, ndersa te tjeret, qe kane nje infeksion me te lehta, sherohen. Ky agjent prek dhe adultet, ne rastet kur e marrin CMV me transfuzione gjaku (5 % e dhuruesve te gjakut jane bartes te infeksioneve latente te CMV), ose me organet e transplantuara te marra nga dhurues me infeksion latent dhe me rrugen seksuale, ku virusi eshte izoluar ne lengjet seminale e vaginale.

Nga studimet epidemiologjike rezulton, se 50 – 80 % e adulteve, kane pasur kontakte me CMV, çka vertetohet nga prania e antitropave specifike, qe fiksojne komplementin serik. Ne adultet, infeksioni fillestar, normalisht ndiqet nga faza kalimtare e eliminimit te grimcave virale nepermjet rrugeve respiratore, ose urinare, qe zgjat disa dite ose jave.

Burimi me i shpeshte i infektimit nga CMV jane grate shtatzena, te cilat pasi marrin infeksion te ri, i eliminojne virionet me rrugët respiratore, me urinen, me rrugët gjentiale gjate gjithë gravidances dhe pas lindjes, per nje periudhe kohe me qumeshtin e gjirit, duke i a transmetuar infeksionin foshnjes.

Karakteristika morfologjike me e dukeshme e SCI, eshte prania e qelizave te medha, te paisur me shume berthama ploemorfe, qe permbajne inkluzione bazofile te rrethuara nga nje aureole e qarte, qe e ndane kete formacion nga membrana nukleare. Keto inkluzione bazofile (Fig. 10. 10), probablisht te perbera nga



proteinat e kapsides te virusit ose nga njesi virale, mund te gjenden dhe ne citoplazem, por me dimensione me te vogla. Zakonisht keto qeliza nuk shoqerohen me dukuri inflamatore, por kur vdesin nxisin nje reaksion leukocitar.

Qelizat me inkluzione si dhe dukurite e nekrozes, shihen ne gjenderrat e peshtymes, ne veshka, ne mushkerite, ku shkaktojne pneumoni intersteciale; ne melçi (nekroza fokale), ne zorret (nekroza te mukozes dhe ulçeracione te rrethura nga elemente inflamatore); ne pankreas, ne tiroide, ne suprarenet dhe ne tru. Aspekti me i rende i demtimeve, shpesh me pasoja vdekjeprures, zhvillohet ne tru, ku shihen dy tipe lezionesh: a. inflamacione akute fokale, subpiale, me permbytje qelizash gjigande multimukleare me inkluzione; b. vatra nekroze te shperndara ne afersi te pareteve te ventrikujve laterale dhe te akueduktit te Silvii. Vatrata e nekrozes shpesh pesojne dukuri kalcifikimi. Kompleksi demtimeve inflamatore dhe kalcifikimet, mund te nderlikohen me mikrocefali dhe hidrocefali.

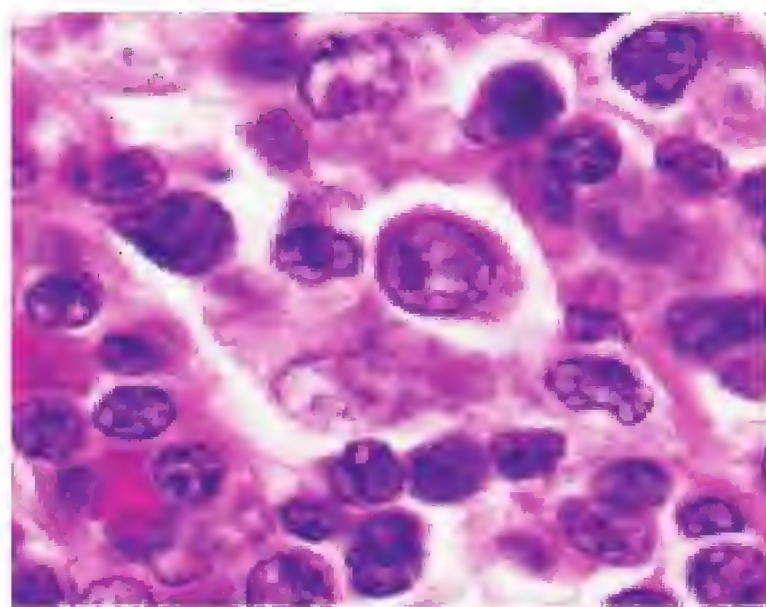


Fig. 10. 11. Qeliza e mononukleozes infektive.

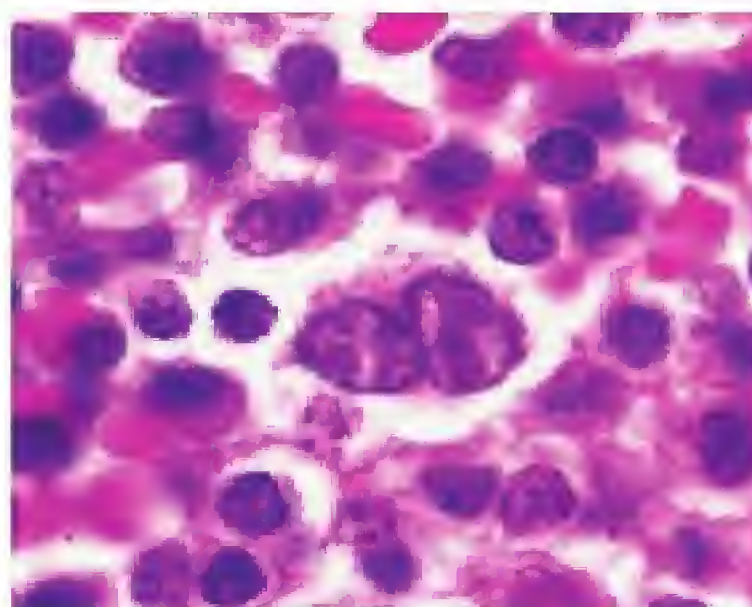


Fig. 10. 12. Qeliza gjigande me dy berthama ne mononukleozen infektive.

### **Mononukleoza infektive.**

Eshte semundje infektive limfoproliferative me karakter beninj, shpesh here me sherim spontan, e shkaktuar nga virusi Epstein Barr, qe eshte pjestar i familjes te herpes-viruseve. EBV transmetohet nepermjet peshtymes se infektuar, sidomos me te puthurat (per çka eshte quajtur semundja e te fejuarve).

Ne subjektet e infektuar, virioni invadon e replikohet ne qelizat e epitelit te gjenderrave salivare dhe me pas arrine limfocitet B te indit limfoid, te cilat kane receptore specifike per kete virus. Ne kete menyre, krijohet nje cikel replikativ i virusit, qe çon ne shperndarjen e tij si nepermjet gjakut dhe me ante te qelizave B migratore te infektuara. Ne te dy rastet, vdekja e qelizave transportuese krijon viremi, te shprehur me ethe dhe me pergjigje imunologjike specifike, qe shperthen dy jave pas infeksionit dhe persiston gjate tere jetes. Kur shfaqen antitrupe specifike, virusi çduket nga qarkullimi.

Krahas gjendjes se ethes, semundja manifestohet me limfadenopati te generalizuar dhe angina. I semuri permban ne gjak limfocite T te aktivizuara, te cilat jane me pamje atipike, me citoplazem abundante e imtesisht granular, me prani dritaresh e vakuolash, qe jane emertuar dhe qelizat e mononukleozes.

Te semuret pesojne demtime ne melçi, ne veshka, ne mushkeri, ne sistemin hemopoetik dhe ne sistemin nervor qendror. Qelizat B te transformuara nga virusi i Epstein Barr, e transportojne genomen virale te integruar ne DNA e tyre dhe njekohosisht shprehin disa antigene te lidhura me virusin, i cili njihet nga limfocitet T-NK, qe pasi lidhen me kete antigen nisin replikimin. Jane keto qeliza qe perbejne elementet atipike ne gjakun e te semureve dhe qe i stimulojne qelizat T ne te gjithe organizmin, duke u bere pergjegjese te limfadenopatisë dhe spleno-



megalise. Angina është shenja e hereshme tipike e sëmundjes, e cila provokohet nga nekroza e limfociteve B dhe të qelizave epiteliiale, të vrara gjatë ciklit të parë të replikimit viral në regjionin oreofaringeal.

*Morfologia.* Limfonodopatia në mononukleozën infektive, shprehet me zmadhim të moderuar të gjitha limfonodujve, sidomos ato të qafës, të sqetullave dhe në inguinalet.

Subtrati morfologjik i mononukleozës përfaqësohet me proliferim i limfociteve T në zonat parakortikale, folikuli zmadhohet dhe shtohen limfocitet B. Qendra germinative zgjerohet dhe përmban mitozë të shumta, madje mund të shihen dhe qeliza të mëdha (Fig. 10. 11) dhe qeliza me dy berthama të ngjashme me qelizat Reed Starnberg (Fig. 10. 12).

Reaksioni limfoproliferativ e prish arkitekturën e limfonodit, i cili paraqitet me pamje njollash të çrregullta. Dëmtime të njëjta peson dhe shpenetka, ndërsa melçia zmadhohet në mënyrë të moderuar, por dëmtimet e hepatociteve të shkaktuara nga EBV shprehen me rritjen plazmatike të SGPT dhe të enzimave të tjera. Në ekzaminimin mikroskopik të melçisë shihen infiltrate portale, të perbera nga qeliza mononukleare atipike, që i përmbysin sinusoidet. Këto dëmtime performojnë me nekroza të lobulit hepatic dhe me infiltrim me elemente mononukleare. Ky kuader, shpesh diferencohet me vështirësi nga dëmtimet, që zhvillohen gjatë hepatitit viral akut të shkaktuar nga virusi A.

### 10. 3. SËMUNDJET NGA RIKECIET

Rikeciët janë një grup mikroorganizmash të vogla, detyrimisht intraqelizore, gram-negative, që jetojnë në simbiozë me artropodet si tartabiqet, pleshtat e morrat, që parazitohen në lekuren e shumë kafsheve dhe kur i ngjiten aksidentalisht njeriut, me anë të pickimit, ose me depozitim të jashtëqitjeve mbi lekuren e dëmtuar, bëhen shkak i zhvillimit të disa sëmundjeve. Këto sëmundje përhapen dhe me popullatën urbane, ku infeksionet nga rikeciët marrin përmasa epidemike.

Në vendin e pickimit në lëkurë (nga tartabiqet, pleshtat, morrat etj), krijohet një dëmtim i vogël hemoragjik, i ngritur mbi reliev, i mbuluar me një dregeze. Pasi depertojnë në lëkurën e njeriut, rikeciët shumfishohen, kryesisht në qelizat endoteliale të vazave të vogla, duke shprehur preferencë për site të pasura me kolesterol, si membranat e qelizave të goditura. Rikeciët hyjnë në brendësi të qelizës me mekanizmin e endocitozës dhe me pas mbështillen nga membrana e fagolizozomit, por shpejt çlirohen dhe bien në citosol, ku riprodhohen me ndarje binare. Procesi i ndarjes të rikecieve ndërmjetësohet nga fosfolipaza A, por nuk njihet ende, nëse kjo enzimë është çliruar nga qelizat e bujtës, apo prodhohet nga vetë rikeciët. Në disa infeksione, rikeciët shumfishohen intensivisht në citoplazëm, deri sa e çojnë qelizën në vdekje, ndërsa në raste të tjera shumica e rikecieve flakën aktivisht jashtë e kesisoj qelizat mbajnë një ngarkesë të moderuar me këta agjente. Gjatë veprimit në organizmin e njeriut, rikeciët nuk prodhojnë toksinë, madje toksinat e veta janë të dobëta nëse krahasohen me ato të bakterieve enterike. Në patogenezën e sëmundjeve nga rikeciët, përgjigjia imune e limfociteve T, ka rol themelor, ku limfocitet T citolitike antigjeno-specifike, i njohin dhe i shkatërrojnë qelizat e infektuara nga rikeciët. Prania e antitropave në të sëmurët e infektuar me rikecie, krijon imunitet pasiv, por zgjatja e këtij imuniteti kushtëzohet si me shërimin e infeksionit dhe nga përdorimi i vaksinave.

Rikeciët patogjenë për njeriun, preferojnë qelizat endoteliale të enëve të vogla të gjakut, ndërsa grupi i rikecieve, që shkakton ethe makuloze, dëmtin vetëm



qelizat e muskulatures se lemuar te paretit vaskular. Nga ky mekanizem veprimi, kuptohet se patologjia nga rikeciet mbizoterohet nga fenomenet e inflamacionit vaskular vatror, te shprehura me rash kutaneal (perskuqje), me mikrotromboza, qe zhvillojne iskemi indore dhe hemoragji lokale. Diagnoza e semundjeve nga rikeciet eshte e lehte ne rastet sporadike, por krijon probleme gjate epidemive.

Ekzaminimi ne imunofluoreshence i materialeve bioptike, te marra nga lekura e te semureve dhe matja e titrit te antitropave serik specifike per rikeciet, garantojne diagnozen e semundjes. Kultura direkte e rikecieve, kerkon masa te rrepta sigurie dhe kryhet vetem ne laboratore te specializuar. Keto shkaktare jane te ndjeshem ndaj antibiotikeve me spekter te gjere veprimi dhe kur mjekimi kryhet shpejt, shpetohet jeta e te semureve. Nder semundjet tipike te shkaktuara nga rikeciet rendisim:

### 10. 3. 1. Grupi i etheve tifoide.

Permbledhin nje grup semundjesh infektive te shkaktuara nga rikeciet, nder te cilat me tipike eshte *tifo epidemike*, e shprehur me kompleks demtimesh patologjike, qe karakterizojne njekohosisht dhe semundje te tjera si ajo e Brill Zinsser, tifo e miut dhe tifo e ketrit fluturues.

#### **Tifo epidemike (e njohur dhe tifo e morrit).**

Eshte semundje e perhapur ne popullata te infestuar nga morrat, te cilet çojne ne shperthimin e epidemive ne periudha lufte, gjate thatesirave te zgjatura, ne raste fatkeqesie natyrale (termete, shperthine vullkanesh, permbytje) dhe nder ato popullata, qe jetojne ne gjendje te keqe social ekonomike dhe higjienike. Kjo semundje infektive, ka shkaktuar vdekjen e miliona njerezve gjate luftes se pare boterore dhe vazhdon te shpertheje ne ditet e sotme, ne vendet ku zhvillohen lufta rajonale dhe lokale si ne Somali, Etiopi, Etrirea, Kemia dhe ne popuj qe jetojne ne varferi etj.

Gjate zhvillimit te epidemive, agjenti i tifos, *Rikecia prowazeki*, transmetohet nga nje individ ne tjetrin me ane te morrave te kokes dhe te trupit (*Pediculus humanus*). Ne subjektin e infestuar, morri bashke me materiet fekale, depoziton dhe rikeciet, qe nga pika e lenduar e lekures hyjne ne derme, ku zgjedhin qelizat endoteliale si terren shumefishimi. Pas nje periudhe inkubacioni 5 - 15 diteshe, shfaqen shenjat klinike si, dhimbje koke, dobesi te theksuara trupore, te dridhura, ethe, te ndjekura pas disa ditesh me erupsion kutan te pergjitheshme, qe perkon me perhapjen hematike te rikecieve. Fillimisht ekzantema shfaqet ne trup, me pas shtrihet ne drejtim centrifugal dhe ka karakter makulopapuloz (ngjyre roze e kuqe), qe çduket gjate shtypjes me gisht, por ne javen e dyte keto demtime behen te erreta dhe rezistente. Ne javen e dyte te semundjes preket sistemi nervor qendrore, duke u shprehur me apati dhe me episode delirante, qe perfundojne me gjendje kome, e cila jo rralle çon ne vdekjen e pacientit. Ne javen e trete te semuret e mbijetuar permiresohen, çduket ekzantema dhe ulet temperatura.

**Morfologjia.** Ne rastet e renda, shfaqen nekroza ne lekure, ne skajet e gishtrijeve te duarve, ne hundet, ne lobet e vesheve, ne testikuj dhe ne vulvë. Krahas karakterit lokal, demtimet hemoragjike zhvillohen dhe ne organe, si ne tru, ne muskulin e zemres, ne mushkeri e ne veshka.

Demtimet mikroskopike jane me difuze dhe perfaqesohen me proliferim dhe edeme te qelizave endoteliale te kapilareve, te arteriolave e te venulave, qe ndodhen nen erupsionet e lekures, ku nderlikohen me bllokim te lumenit vaskular, te rrethuara me infiltrate leukocitare dhe te perziera. Trombet vaskulare zhvillojne nekroza ne indet respektive, por çuditërisht eshte e rralle nekroza e vete paretit vaskular. Ne te semuret, qe nuk mjekohen, preket truri, ku demtimet zhvillohen



ne vazat e vogla te lendes gri, te shoqeruara me reaksione te glise, me infiltrate inflamatore leukocitesh, qe se bashku formojne "nodulin tifoid". Mund te zhvillohet meningiti me elemente inflamatore mononukleare, me vatra hemoragjie per rreth vazave te gjakut, te shoqeruara dhe me degjenerimi difuz te neuroneve, qe krijojne pasoja me kompromentim te aftesise intelektuale te semurit.

#### **Semundja Brill Zinsser.**

Shkaktohet nga i njejti agjent, *Ricketia prowazeki* dhe eshte forme perkeqesimi e tifos epidemike, qe shperthen ne menyre misterioze disa vite pas atakut te pare, e shprehur me demtime histopatologjike te njejta si ne episodin e pare, por pa nekroza ne organe.

#### **Tifo e miut,**

Shkaktohet nga *Ricketia mooseri (typhi)*, qe eshte me perhapje endemike ne zonat me te varfera te botes dhe i transmetohet njeriut me ane te pleshtave dhe te miut. Demtimet morfologjike jane pothuajse te njejta me te tifos ekzantematike. Diagnoza bazohet ne ekzaminimet serologjike Vetem ne USA diagnostikohen mbi 60 raste ne vit, ndersa ne Hindi, ne Kine etj, referohen mijera raste.

### **10. 3. 2. Grupi i etheve makuloze.**

Ethet makuloze nga rikeciet i transmetohen njeriut nepermjet tartabiqeve, qe parazitohen ne kafshe te egra. Perjashtim nga ky grup eshte e ashtuquajtura "*lija nga rikeciet*", shkaktar i se ciles perhapet me tartabiqet e minjeve, qe jetojne ne kanalet e yjrave te zeza te zonave urbane, si eshte verifikuar ne rastet e epidemive te etheve makuloze ne Nju Jork dhe ne Moske, ku infeksioni u perhapen nga minjt e kanaleve te ujrave te zeza. Per diagnozen, ka rendesi identifikimi i tipit te rikecies, zona gjeografike e shtrirjes se infeksionit endemik, menyra e transmetimit dhe periudha e inkubacionit te rikecieve shkaktare.

#### **Ethja makuloze e Maleve Shkembore.**

Eshte semundje infektive e shkaktuar nga *Ricketia rickettsii*, qe transmetohet nga nje lloj grenze, e perhapur ne stinet e nxehta dhe pershkruhet si forma me tipike e semundjeve nga rikeciet. Vendi i origjines eshte Amerika Veriore. Ne vendin e pickimit nga grenza, formohet nje dregez dhe pas nje inkubacioni rreth 6 ditor, shfaqen ethja, dhimbje koke dhe mialgji. Shenja e pare e semundjes eshte erupsioni makulo-papuloze ne lekure, qe ne vazhdim shtrihet ne te gjithe trupin, ne pellembet e duarve dhe ne tabanin e kembeve, ku merr pamje petekiesh.

**Morfologjia.** Agjenti infektues, pasi deperton ne lekure, arinine paretet e vazave te gjakut ku shkakton nekroza, tromboza e ekstravazate serofibrinoze. Ky lendim vaskular shoqerohet me vatra nekroze ne lekuren e duarve te kembeve, te berrylave, te vesheve e te skrotumit. Pergjigjia inflamatore eshte e njejte si ajo ne tifon ekzentematike dhe shoqeron demtimet vaskulonekrotike ne tru, ne muskujt e skeletit, ne mushkeri, ne miokard, ne veshka dhe ne testikuj. Demtimet vaskulare ne tru mund te interesojne edhe enet e medha, cka çon ne formimin e vatrave te demielinizimit iskemik e mikroinfarkte cerebrale.

Ne kete grup bejne pjese ethja butonike, e shkaktuar nga *Ricketia conorii*. tifo e grenzes aziatike e shkaktuar nga *Ricketia siberica*, tifo Queensland e shkaktuar nga *rikecia australia*, ne te cilat shkakтари transmetohet nga disa lloje grenzash, ndersa semundja e Rikecioza veshnikolare ka si shkaktar *Ricketia acari* dhe eshte e vetmia e ketij grupi qe transmetohet nga këpushat.

#### **Tifo makuloze (ethja Tsutsugamushi).**

Shkaktohet nga *Ricketia Tsutsugamushi*, qe i transmetohet njeriut me ane te tartabiqeve. Semundja shprehet klinikisht me erupsion makulopauloze ne lekure, qe zakonisht eshte i lehte, madje dhe mund te mungoje. Kjo semundje infektive



ka perhapje endemike ne disa vende Aziatike te mbipopulluara si Kina, Hindia, Indonezia dhe ne Ishujt e Oqeanise. Ne vendin ku çimka pickon lekuren, shfaqet nje dregeze, nen te cilen zhvillohen demtimet nekrotike te vazave te vogla te gjakut, qe pesojne tromboza dhe hemoragji lokale. Shpesh te semuret kane limfadenopati, ose inflamacion seroz te perikardit. Pergjithesisht semundja ka ecuri te lehte, por ne 2 % te rasteve shkakton vdekje nga nderlikimet.

#### **Ethja Q.**

Shkaktohet nga *Coxiella Burnetii*, qe i transmetohet njeriut me rruge respiratore, nga dhent dhe gjedhet e infektuara. Ethja Q nuk ka erupsione ne lekure. Klinikisht prezantohet me dhimbje koke, me kolle, mialgji, me limfadenopati e hepatosplenomegali. Semundja perhapet nga grenëzat, qe e marrin rikecien nga kafshet e egra dhe nga dhent e gjedhet e semura. Me te rrezikuar nga kjo semundje jane barinjte dhe subjektet qe perdorin qumeshtin e infektuar.

Marrja e infeksionit me rruge ajrore shprehet me pneumoni intersticiuale, qe intereson lobet inferiore te dy pulmoneve. Ne rastet kur semundja zgjat, atehere zhvillohet inflamacioni granulomatoz ne shpenetke, ne melçi e ne palcen e kockave. Granuloma perbehet nga qeliza epiteloide te vakuolizuara, qe rrethojne nje vater qendrore nekroze fibrinoide.

Diagnoza morfologjike bazohet ne tipin e demtimeve dhe ne identifikimin e shkaktarit ne biopsite indore, te ekzaminuar me tekniken e imunofluoreshences.

### **10. 4. SËMUNDJET NGA MIKOPLAZMAT.**

Mikoplazmat, ose agjentet e Eaton, ngjajne me te ashtuquajturat forma L bakterike. Emeri i tyre rrjedh nga struktura e ngjashem me myknat (mico) dhe permbytja plazmatike e membranes, pra nuk kane parete qelizore. Ne fund te viteve '50 u zbulua nje specie, qe shkakton pneumoni atipike, per çka u emertua *Mycoplasma pneumoniae*, e cila leshon nje toksine, qe demton qelizat epiteliale te mukozes dhe nxit proçese inflamatore.

#### **Pneumonia nga mikoplazma.**

Shkaktohet nga *Mikoplasma Pneumonie*, qe eshte pergjegjese e 10 – 35 % te rasteve me pneumoni paresore intersticiuale, sidomos ne adoleshentet e ne adultet e rinj. Shkaktari perhapet me rruge ajrore dhe mund te shkaktoje infeksione endemike, ne kolektiva subjektesh, qe jetojne ne ambiente te mbyllura si ushtaret ne kazerna dhe studentet ne konvikte. Ne 30 vitet e fundit eshte rritur numuri i rasteve me demtime extrapulmonare nga mikobakteri i pneumonise.

Demtimet ne mushkeri kane karakteristikat e pneumonise intersticiuale, qe ne disa raste nderlikohet me mbinfeksione bakteriale, qe rendojne gjendjen klinike dhe prognozen e te semurit.

Mykoplazma krijon antitrupa te tipit 19S e 7S, te cilet jane te afte te fiksojne komplementin, ndersa ne 40 % te rasteve me infeksione nga ky mikroorganizem, kane nje immunoglobuline, qe aglutinon ne te ftohte eritrocitet e individave me grup gjaku 0. Kjo veti, sot perdoret si analize laboratorike per diagnozen e kesaj semundje. Pneumonia nga mikoplazma vazhdon dhe pas zhdukjes se ethes.

Ne grupin e mikoplazmave bejne pjese dhe dy tipa te tjere, qe jane: *Ureaplasma urealyticum* dhe *Mikoplasma hominis*, te njohur si shkaktare te shpeshte te uretriteve akute purulente dhe te inflamacioneve kronike te vijave te sipërme urinare.



### 10.5. SËMUNDJET BAKTERIALE.

Bakteriet, ashtu si agjentet e tjere patogjene ekstraqelizore, per te mbijetuar dhe per t'u riprodhuar ne indin bujtes, duhet t'i rezistojne sulmit mbrojtës te ushtruar nga neutrofilet. Ne aktivitetin per te mbijetuar, disa bakterie (anaerobe), perdorin toksina vdekjepruresë kunder leukocyteve, ndersa te tjere (pneumokoket) formojne kapsula hidrofile mukoide, qe i rezistojne fagocitit. Perberesit e kapsules te pneumokokut aktivizojne faktoret e komplementit dhe nga ana tjeter, jane ne gjendje te manifestojne mbi 80 mutacione te strukturave polisaharidike te kapsules, kesisoj bujtesi nuk eshte ne gjendje te rinjohi serotipin e ri te pneumokokut.

Per sa i perket bakterieve intraqelizore fakultative si bacili i tuberkulozit, i brucelozes etj, ato e kundershtojne reaksionin e fagocyteve, vetem pasi gelliten prej ketyre qelizve dhe kesisoj, veprojne nepermjet frenimit te fuzionimit te vakuolave fagocitare me lizozomin, duke u mbrojtur ndaj radikaleve te lira dhe enzimave qelizore, qe grumbullohen rreth tyre. Mbijetesa e ketyre bakterieve i dedikohet prane te disa perberesve specifikë ne siperfaqe te kapsules, si lipidet me varg te gjate dhe dyllrat e paretit te mykobakterit. Ne disa sëmundje bakteriale, makrofaget mbushen me mikroorganizma patogene (lepra), nje veti kjo, qe shpreh rezistencen e agjentit infektiv. Kur bakteriet hyjne ne organizem, mund te lendojne direkt indet e bujtesit me disa menyra:

1. Disa bakterie kane aftesi te shumfishohen me shpejtesi te madhe, duke krijuar ne kohe te shkurter nje popullate te madhe, qe interferon nevojat nutritive te indit bujtes dhe ne te njejten kohe metabolitet e tyre e ndryshojne pH lokal, presionin e O<sub>2</sub> e keshtu lendojne metabolizmin e qelizes;

2. Shume nga bakteriet sintetizojne prodhime potencialisht te rrezikshme per bujtesin si leukocidina, hemulizina, hialuronidaza, fibrinolizina, koagulaza dhe enzimat e tjera, qe veprojne mbi substratet respektive, duke u shprehur me sëmundje, qe kane ne themel mekanizmat molekular. Dy shembujt paradigmatic jane rasti i ekzotoksines difterike, qe çon ne demtime te sistemit nervor qendror dhe te miokardit; ndersa *Vibrio Cholerae*, sekreton enterotoksinen ne hapsiren intestinale, duke provokuar diarre te renda, me humbje te ujit dhe te elektroliteve.

3. Paretet e bakterieve, posaçerisht te mikroorganizmave gram negative, permbajne komplekse proteinolipopolisakaridike (LPS), qe perfaqesojne "ekzotoksinat" e çliruara pas dizintegritit qe pesojne. Struktura proteinike ndryshon sipas tipit te bakterit dhe identifikohet me teknika serologjike, ndersa kompleksi lipopolisaharidik i pandryshueshem ushtron efekt sistematik mbi bujtesin, duke zhvilluar ethe e rritje te permeabilitetit te kapilareve, gjendje shock-u, ose koagulum intravaskular te diseminuar. Endotoksinat i shkaktojne polimorfonuklearet, qe ne gjendje te dizintegruar çlirojne lende pirogene (TNF-alfa e IL-1), qe shprehin patogenitetin e tyre dhe njekoheheesisht shkaktojne nekroza indore.

4. Bakteriet permbajne antigene te tretshem, qe nxisin reaksione imunitare. Aftesia mbrojtëse i bujtesit ndaj bakterieve varet nga kompetenca e komponentit fagocitar, nga integriteti i sistemit imunitar dhe i komplementit serik. Disa bakterie ekstraqelizore, pasi opsonizohen, behen te lëndueshem nga antitruapat qarkullues, ndersa bakteriet intraqelizore lendohen nga imuniteti qelizor.

5. Aktiviteti demtues i bakterieve ndikohet dhe nga gjendja e organizmit bujtes, sidomos ne rastet kur vargu i proceseve mbrojtëse eshte i demtuar, atehere vepriuni i ketyre agjenteve eshte agresiv. Kur individi ka leukocyte defektuoze, si ne rastin e sindromes Chediak-Higashi, do te pesoj infeksione bakteriale te persezitura. Personat me deficit te faktorit C5a te komplementit, jane me te lëndueshem



nga bakteremia e *Neisseria*, ndersa rastet me imunodeficiencë të limfociteve T, bëjnë riaktivizime të infeksioneve latente nga bacili i tuberkulozit, nga grupi i viruseve herpes, nga HPV, CMV etj.

#### 10. 5. 1. Infeksionet nga kokët piogene.

Grupi i kokëve shkaktojnë infeksione purulente, që janë me të shpeshtit në praktiken mjekësore, të shprehura me demtime të kufizuara si abscese, flegmona si dhe me supuracione indore të karakterit difuz. Identifikimi i këtyre agjenteve në inflamacionet indore, bazohet në kulturat bakteriale, që garantojnë diagnozën e saktë të shkaktarit dhe që orienton për një trajtim të pershtatshëm dhe rezultativ me medikamente antibakteriale, të bazuar në rezultatet e antibiogrames.

##### Infeksionet nga stafilokokët.

Janë shkaktarët më të shpeshtë të infeksioneve purulente, sidomos stafilokokët koagulazapozitivë (*Staphylococcus Pyogenicus*, tipi *aureus*), që infektjnë çdo pjesë të organizmit të njeriut, nga ku invadojnë vazet limfatike dhe të gjakut, duke u ndërlikuar me septicemi dhe me endokardite. Çdo tip stafilokoku prodhon toksina, që demtojnë rëndë indet si lokalisht e në distancë.

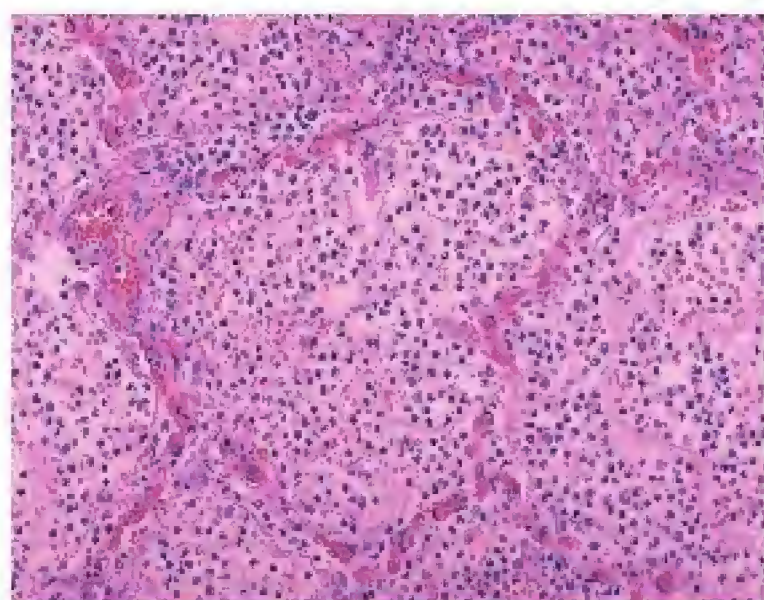


Fig. 10. 13. Bronkopneumoni stafilokoksike.

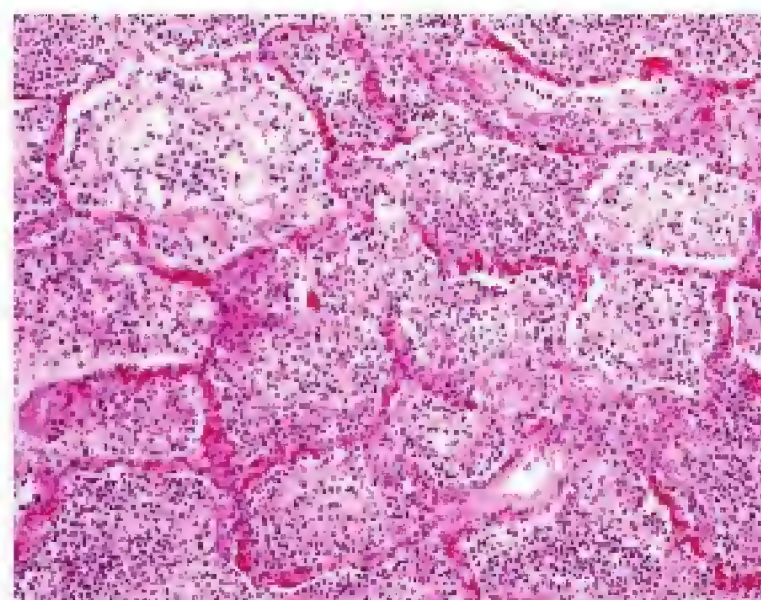


Fig. 10. 14. Pneumonia - faza e hepatizimit gri.

Stafilokokët koagulaza-negative (*Staphylococcus epidermidis*), janë më pak virulentë dhe si rregull krijojnë inflamacione në inde të lënuara më parë, si në plagët traumatike dhe kirurgjikale. Grupi i stafilokokeve ka kapacitet infektiv vetëm kur veprojnë në sasi të mëdha dhe sapo instalohen në ind zhvillojnë infeksione, që po nuk u mjekuan, shpesh bëhen invazive e progresive. Format kliniko-morfologjike të infeksioneve stafilokoksike janë të shumëllojshme, ndër të cilat vlen të trajtohen disa tipa:

**Furunkuli.** Është infeksion supurativ vateror i lekures dhe i indit lidhor të shkrifet të nënlekures, që mund të jetë i vetëm ose multipel, i zhvilluar në zonat e mbuluara me qime, në fytyrë, në qafe, nën sqetulla, në rajonet inguinale etj.

Infeksioni e merr origjinën nga një folikul pilifer, ku zhvillon inflamacion të folikulit e nga këtu, duke depërtuar në thellesi formon një absces, që përhapet në strukturat fqinje.

Një formë e veçantë e këtij infeksioni, është demtimi inflamator i kudit të thojt (*paronichia*) dhe i majes së gishtit (*feloni*), që shpesh të dyja keto demtime perfundojnë me heqjen e thojt. Stafilokokët, shpesh shkaktojnë infeksione të plagëve kirurgjikale, pikërisht në pikat e qepjes së plagës dhe në brendësi të inçizionit, kur në brendësi të plagës mbeten trupa të huaja. Krahas mjekimit me antibiotike, është i domosdoshëm drenimi i qelbit nga vatrë inflamatorë.



**Infeksionet e vijave të sipërme respiratore.** Stafilokoku është një kolonizator i zakonshëm i vijave të sipërme respiratore, por në rrethanat, kur bien forcat imuno-noreaktive, shkakton tonsilite, sinuzite, laringite e trakeobronkite.

Kur nuk mjekohen në kohë, këto inflamacione krijojnë ndërlikime, që mund të rrezikojnë jetën të sëmurëve. Në subjektet me dehidratim të rëndë e bllokime të duktuseve salivare, stafilokoku zhvillon sialoadeniti supurativ, që çon në përhapjen e infeksionit stafilokoksik dhe në parenkimen gjenderrore.

**Bronkopneumonia stafilokoksike.** Prekja e parenkimes pulmonare nga stafilokoket shprehet me demtime inflamatore eksudative. Mukoza e bronkeve dytesore peson inflamacion purulent-nekrotik, që çon në ulçerimin e mukozës bronkiale, ndërsa në alveola grumbullohen infiltrate leukocitesh, fibrina dhe qeliza epiteliale të deskuamuar, që formojnë një eksudat, i cili përhapet në alveolat fqinje, duke formuar vatra inflamatore të disseminuara intrapulmonare (Fig. 10. 13). Në format me zhvillim të vrullshëm, inflamacioni deperton në septet interseptale duke shtuar në këtë terren dhe inflamacionin intersticial. Në disa raste, sidomos në fëmijë, bronkopneumonia mund të ndërlikohet me daljen e grumbullimit i ajrit në septet interalveolare, madje arrijnë të formojnë ciste ajri, që shtypin psarenkimen fqinje dhe rendojnë gjendjen e hypoventilacionit dhe insuficiencën respiratore, që jo rrallë çon në vdekje.

**Intoksikacionet alimentare.** Shkaktohen nga përdorimi i ushqimeve të ndotura me enterotoksinen B të stafilokokut dhe që manifestohen me demtime të epitelit veshes të mukozës gastrointestinale, duke u shprehur klinikisht me të vjella, krampe të barkut, dalje diarreike, që ndërpriten 6 ore pas marrjes së ushqimit të ndotur me endotoksinen.

**Sindroma e shock-ut toksik.** Përfaqeson një sëmundje febrile sporadike, e shkaktuar nga toksina 1 e stafilokokut, e shprehur klinikisht me shock „volumo-rezistent“, me ekzantem difuze makuloze, konjuktivit, me fshikeza në mukozën e gojës dhe me çrregullime gastrointestinale. Kjo gjendje mund të progredojë me shpejtesë deri në zhvillimin e insuficiencës renale dhe respiratore dhe në format e rënda e çon të sëmurin në vdekje. Sindroma e shock-ut toksik ndodh në terrenin e plagëve kirurgjikale të infektuar dhe gjatë një bronkopneumonie stafilokoksike, por jo rrallë ndeshet në gra, që përdorin gjatë periudhës menstruale dhe për kohë të gjatë tamponet, në të cilat janë gjetur stafilokoket që prodhojnë toksinat 1.

**Sindroma e lekures së „djegur“.** Takohet në disa fëmijë të moshës parashkollore dhe në adultë, ku shprehet me bula subepidermike, që me pas krijojnë eksfoliacion (rjepje) të lekures, të shoqëruara me reaksion inflamator të dobët. Ky tip demtimi, që ngatërrohet me djegiet e lekures, emërtohet „nekroliza epidermike toksike“ dhe shkaktohet nga toksinat e stafilokokut aureus.

#### **Infeksionet nga streptokoket.**

Sëmundshmëria nga familja e streptokokeve, është reduktuar në mënyrë të dukshme nga përdorimi i antibiotikeve, megjithatë këto shkaktar janë ndër agjentet patogjene kryesore, që prekin e lendojnë shëndetin e njeriut, duke krijuar dy tipe sëmundjesh:

- a. infeksione supurative difuze, me eksudat fluid, jo viskoz me prirje të përhapet në inde;
- b. sëmundje të hipersensibilitetit post-streptokoksik si etheja reumatike, glomerulonefriti akut me komplekse imune dhe eritema nodoze.

Infeksionet më të shpeshta zhvillohen nga *Streptococcus*  $\beta$ -hemolitic i grupit A *Lancefield* dhe *Streptococcus pyogenus* (grupi A), për të cilin njihen 70 serotipe, që shkaktojnë demtime të rënda nekrotike dhe progresive. *Streptococcus pyogenus* shpreh proteinen sipërfaqesore M, që frenon fagocitozën dhe peptidaz-



en (degradon peptidin C5a të komplementit serik). Në ethe reumatizmale akute post-streptokoklike, e cila është sëmundje autoimune e shkaktuar nga antitrupat antistreptokok të drejtuar kundër proteinës M, këto antitrupa zhvillojnë reaksion të kryqëzuar me miozinen e zemrës.

Streptokoket e grupit B janë shkaktarë të infeksioneve neonatale e perinatale, ndërsa të grupit C e D janë shkaktarë të infeksioneve të vijave respiratore.

Antigenet dhe faktorët e virulencës të streptokokeve përfshijnë polisaharidet e kapsulës (LPS), proteinën M dhe grupin e enzimave litike, si streptokinaza, streptodornaza dhe streptolizina A etj. *Streptococcus pneumoniae*, është ndër më të rëndësishmit në grupin e streptokokeve alfa-hemolitik, që shkakton pneumoni dhe meningite në të rriturit. Sëmundjet më të shpeshta nga streptokoket janë:

**Skarlatina.** Shkaktohet nga *streptococcus pyogenes*. Sëmundja fillon me rinofaringite ose me tonsillite akute, të shoqëruara me ethe dhe ekzantema, që shkaktohet nga toksina eritrogjenike. Skarlatina prek fëmijet mbi 3 vjeç e nën 15 vjeç. Krahas rinofaringitit, të sëmurët kanë gjuhën të skuqur, e cila pas deskuamimit të mukozës merr një pamje tipike e quajtur gjuha e "luleshtrydhes", ndërsa dy o tre ditë më pas, shpërthen eritema difuze puntiforme.

Mikroskopikisht, lëkura prezantohet me reaksione inflamatorë akute, hipermi, edeme dhe prani infiltratesh leukocitare neutrofile. Demtimet inflamatorë të lëkurës bashkeshoqërohen me hiperkeratoze, që shpesh deskuamimin, që vërehet në fazën e regresionit. Kur skarlatina nuk mjekohet, janë të shpeshta ndërlikimet si p.sh glomerulonefriti akut streptokoksik.

**Erizipela.** Shkaktohet nga ekzotoksinat e *Streptococcus pyogenes*, që leshohet në zonat sipërfaqesore të lëkurës së infektuar, por mund të shkaktohet dhe nga *streptococcus  $\beta$ -hemolitic* i grupit A dhe streptokoku i grupit C.

Sëmundja manifestohet me infeksion edema-eritematoz në lëkurë, që mund të fillojë në fytyrë në trajtën e një fluturë në të dy anët e hundës, por rrallë mund të fillojë dhe në zona të tjera si në duar. Eritema është e çrregullt, e fortë, me kufij mezatarisht të spikatur, gjarperues e nga një here ka supuracione të dukshme, të shoqëruar me limfangeit e limfadenit rajonal.

Mikroskopikisht në dermë shihet reaksion inflamator akut stromal, edema dhe infiltrate leukocitesh neutrofile, që vendosën rreth vazave të gjakut dhe anekseve të lëkurës. Këto demtime pas mjekimit shërohen, me rivendosje të plote të arkitekturës normale të lëkurës.

#### **Infeksionet nga pneumokoket.**

Përfaqesojnë grupin e pneumokokeve, të njohur si shkaktarë të pneumonisë lobare (pneumonia krupoze), një sëmundje, që shprehet me inflamacion akut sero-fibrinoz, me eksudat të dendur e viskoz, që përmyt alveolat pulmonare dhe që eliminohet me vështirësi.

Pneumokoket shkaktojnë bronkopneumoni, pneumoni fibrinoze (Fig. 10. 14), empiema, infamacione të vijave të sipërme respiratore, si otite të mesëm, sinuzite dhe mastoidite. Ndërmjet rrallë, pneumokoket janë shkaku dhe i artriteve supurative, i endokarditeve, i meningiteve dhe i peritoniteve. Në infeksione të rënda ndodh bakteremia pneumokoklike, me pasojë të rënda për shëndetin nga ndërlikimet e shumta që krijojnë. Pneumokoket janë të pranishëm në sekrecionet nazale në rreth 60 % të individëve të shëndoshe, sidomos në periudhën e dimrit, por nuk shkaktojnë sëmundje në të gjithë bartësit. Në rastet kur pneumokoket bëhen virulent, shprehen me përhapje endemike, për çka i bën përgjegjës këta agjentë për vdekjet në subjekte të moshuar dhe me imunodepresion. Virulencia e pneumokokeve i dedikohet polisakarideve të kapsulës bakteriale, që nxisin prodhimin e antitrupave mbrojtës specifike për shtame të veçante.



Jane individualizuar 80 serotipe antigenik te pneumokokeve, madje kombini mi i 14 shtameve me te shpeshte eshte perdorur per prodhimin e vaksines kunder ketyre shkaktareve. Perdorimi i kesaj vaksine jo gjithmon garanton imunitet.

Prania e peptidoglukanëve ne paretin e pneumokokeve, spiegon aftesine pio gene dhe toksike te krijuar nga endotoksinat qe çliron. Pneumokoket, pergjithesisht jane te tipit  $\alpha$ -hemolitik e prodhojne enzimen L-alanina-muranil-amidaza, por kjo nuk jep spjegime te pelqyshme dhe nuk i justifikon "shenjat" e toksemise dhe te sindromit te KID (koagulimit intravaskular te diseminuar), qe ndeshen si nderlikime te bakteremise te zhvilluar nga pneumokoket.

#### **Infeksionet nga meningokoket.**

Ne kete grup ben pjese *Neisseria meningitidis*, nje diplokok gram-pozitiv, qe kolonizon mukozat e vijave te sipërme respiratore, nga ku invadon indet duke shkaktuar bakteremi dhe zhvillimin e meningitit purulent. Jane konstatuar dhe forma sporadike me prekje e zhvillimin e demtimeve ne pulmone, ne artikulacione (artrite), ne zemer (endokarditi), ne shfaqien e konjunktiviteve dhe te infeksioneve te organeve genitale.

Megjithë kete preference te gjere, meningiti mbetet manifestimi mbizoterues ne mbi 65 % te rasteve me infeksione invasive meningokoksike. Eshte konfirmuar ekzistenca e nengrupeve te ndryshme te *Neisseria meningitidis*, qe klasifikohen ne baze te pranime te antigeneve ne kapsulen polisakaridike. Keto mikroorganizma kane te gjitha proteazat, qe kepusin vargun e rende te Ig A, çka i lejon ato te kolonizojne shpesh mukozat e vijave te sipërme respiratore. Meningokoku permban lipopolisakaride me cilesi endotoksike, qe zhvillojne gjendje shock-u dhe KID (bakteremi), qe shprehen klinikisht me erupsione petekiale ne lekure, tromboza e hemoragji ne organe, sidomos hemoragjia ne gjenderrat suprarenale, e manifestuar me sindroma Waterhouse-Friderichsen, e cila shpesh eshte fatale.

#### **Infeksionet nga gonokoket.**

Gonokoket jane mikroorganizma, qe preferojne mukozen e uretres anteriore, gjenderrat uretrale aksesore, gjenderrat e Bartolini, te Skeene, te qafes se uretres, si dhe mukozen e vagines ne moshat e reja, por jo ne femrat e rritura.

Ne fillim, infeksioni gonokoksik shprehet me reaksione jospecifike te karakterit eksudativo-purulent, qe me kalimin e kohes pasohen me formim te indit te granulacionit, qe infiltrohet me palzmocite dhe qe perfundojne me formimin e cikatriceve. Ne meshkuj, shenjat e para te infektimit shfaqen pas 2-7 ditesh, me dalje nga uretra te eksudatit mukopurulent.

Inflamacioni kufizohet ne pjesen siperfaqesore te membranave mukoze dhe ne gjenderrat aksesore te uretres. Kur demtimet nuk mjekohen, atehere infeksioni kalon ne uretren e pasme, ne gjenderrat e tjera te uretres, ne prostate, madje arri ne epididimin, ndersa testikujt zakonisht jane rezistente, por mund te zhvillojne dhe orkite gonokoksike.

Ne femra, infeksioni gonokoksik shprehet me hiperemi dhe edeme te meatusit te uretres, por kur preken gjenderrat e Bartolini e te Skeene, mund te zhvillohet dhe abscesi i vulves. Rralle here ndodh cerviciti, ndersa kur inflamacioni arri tubujt uterine, shkakton salpingite me bllokim te lumenit dhe kur keto lezime behen bilaterale e kronicizohen, zhvillojne dukuri fibrosklerotike e mbyllin perfundimisht tubujt uterine, çka çon ne sterilitet definitiv.

#### **10. 5. 2. Infeksionet nga bakteriet gram-negative.**

Grupi i bakterieve gram-negative permbledh mikroorganizma te njohura per aftesite te shkaktojne infeksione urinare, gastrointestinale, forma te rralla pneumonie, madje jane pergjegjes te infeksioneve oportunistike spitalore e te nderli-



kimeve ne subjekte qe vuajne nga semundje kronike. Bakteriet gram-negative e kane paretin te pasur me lipide, nuk formojne spore (perjashto enterobakteriet), jane anaerob fakultativ, karakterizohen nga farmakorezistenca, pasi shkembjeje lirisht plazmidin dhe faktoret e rezistences se fituar.

Revolucioni terapeutik, qe kryen antibiotiket ne vitet '50-'70, ndikuan ne pakesimin e infeksioneve nga koket, por nga ana tjeter jane rritur infeksionet nga mikoorganizmat gram-negative, qe jane shkak me i shpeshte i sepsis, septicemise dhe septikopiemise. Ne vazhdim po trajtojne disa nga infeksionet me tipike te shkaktuara nga bakteriet gram-negative.

#### **Infeksionet nga Escherichia Coli.**

Ky bakter enterik gram-negativ, me aftesi te larta ndryshueshmërie, njihet si komensali tipik, qe rritet ne sasira te konsiderushme ne hapsiren e zorreve te njeriut dhe te shume kafsheve, por pa shkaktuar semundje. Njekohosisht ky bacil peson ndryshime gjenike, te ndermjetsuara nga fagu ose nga plazmidi, por ndermjet qindra serotipe te njohura, pak prej tyre jane virulente dhe me kapacitete invazive per individin normal. Nga modifikimet qe peson Escherichia Coli ne ciklin e saj jetesor, shnderrohet nga kommensal i qete, ne virulent, duke shkaktuar disa semundje.

**Infeksionet e traktit urinar.** Zhvillohen kur Escherichia coli invadon uretren dhe arrin ne veshiken urinare, ku provokon inflamacion akut te mukozes. Deperiimi i bacilit ne fshiken urinare favorizohet nga procedurat e kateterizimit, nga cistoscopia, nga manipulime instrumentale per zgjerimin stenozaive te ureteres dhe te ne hipertrofite e prostates. Me kalimin e kohes, cistiti behet terren i pershtatshem per perhapjen e infeksionit bacilar me rruge retrograde (refluksi veziko-ureteral), qe e ngjit infeksionin ne pielon e ne parenkimin e veshkave, ku behet shkaktar i zhvillimit te pielonefritit.

Pasoja me e rende, e infeksioneve urinare nga E. Coli eshte **bakteremia**, e cila ne vitet e fundit, per shpeshtesine e pasojat qe krijon, eshte bere nje problem preokupant klinik, pasi rreth 50 % e te semureve me bakteremi nga E. Coli, vdesin nga gjendja febrile endotoksike e pakontrollushme, nga perhapja metastatike ne organe te tjera te E coli, ose nga sindroma e KID prej endotoksinave bacilare.

#### **Infeksionet nga klebsiella.**

*Klebsiella pneumoniae* (bacili i Fredlander), eshte nje bakter aerobik i paisur me kapsul te trashe mukoid dhe i afte te fermentoje laktozen. Klebsiella mund te takohet ne individa te shendoshe si komensal ne hapsiren e gojes e ne fyt, por mund te shnderrohet ne patogen ne 20 % te pacientave te shtruar ne spital. Prania ne persona normal, favorizon infeksionet aerogene te manifestuara me pneumoni lobulare dhe lobare, te ngjashme me ato te shkaktuara nga bacile te tjere gram-negative, por dallohet nga ato, sepse ka tendence te formoje abscese dhe te preki pleuren (pleurite).

Ne alkolistet kronike, shpesh pneumonia nga klebsiella zhvillohet si nderlikim gjate intubacioneve ose trakeotomive. Klebsiella shkakton dhe infeksione te vijave urinare, ne vecanti kur bllokohen ureteret; eshte shkak i infeksioneve te perziera te vijave biliare, me rralle krijon infeksione supurative ne sinuset paranasale dhe ne veshin e mesem. Ne rastet me pneumoni, Klebsiella mund te nderlikohet me mastoidite dhe meningite, madje shkakton septicemi me ethe te larte, dobesi trupore e qerregullime nervore.

#### **Infeksionet nga pseudomonas.**

*Pseudomonas aeruginosa*, e njohur dhe si bacili pyocyaneus, eshte agjent infektiv aerobik me virulence te dobet per subjektet e shendoshe, pasi nuk e perballon rezistencen e barrierave natyrale dhe as fagocitozen nga neutrofilet e buj-



tesit, por behet shkak i shpeshte i infeksioneve oportunistike ne te semure te shtruar ne spitale dhe me rezistence te ulet imunitare.

Ky bacil eshte nder shkaqet kryesore te infeksioneve supurative dytesore, madje zhvillon miniepidemi ne repartet e obstetrikes, ne njesite e terapise intensive dhe ne repartet e djegieve, ku shpesh izolohet ne lavamane, ne tubat e respiracionit, ne shtreterit e fëmijëve, madje dhe ne kontenitorët steril.

*Pseudomona* eshte e pranishme ne lekure, ne faring dhe ne zorret e individeve normale dhe te pacienteve, qe i jane nenshtuar terapise me antibiotikë, ne te cilet behet shkak i infeksioneve ne lekure dhe i sepsis te gjeneralizuar. Kur infekton subjektet e rrezikuar, sidomos plaget pas djegies, te semurte me fibroze kistike ose me neutropeni, *pseudomona* manifeston patogenitet te larte, te shprehur me vdekshmeri te larte.

Nga shtame te ndyshme te *pseudomonas* jane izoluar disa toksina si leukocidina dhe ADP-ribosiltransferaza e njohur si ekzotoksina A, qe eshte pergjegjese per gjendjet e shockut. Krahas infeksioneve lokale ne lekure e ne mukozat, *pseudomona* prek dhe vijat urinare, ose provokon pneumoni paresore, qe mund te jete me origjine aerogene, ose hematike dhe ne te dyja keto rrethana zhvillohet bakteremia dhe septikopienia, qe shpesh nderlikohen me sindromen e KID.

Pneumonia nga *Pseudomonas aeruginosa* eshte e tipit purulento-nekrotik dhe me lokalizim ne pjesen fundore te pemes bronkiale, ku shkakton nekroza te rrethuara nga zona hemoragjike. Kolonite e *pseudomonas* venbdosen rreth pareteve te vazave septale, ku zhvillon vaskulit, tromboza dhe hemoragji, te shoqeruar me nekroza koagulative te qelizave. Vatra inflamatore infiltrohet me pak leukocyte neutrofile, si pasoje e neutropenise sistemike te meparshme, por dhe nga konsumi i tyre ne vatren e nekrozës. Ne subjekte me reaksione leukocitare normale, infeksioni nga *Pseudomonas aeruginosa* krijon inflamacion supurativ ne trajten e abscesëve, ose me infiltrate te shtrira ne trajte bandash, qe jane me te dukeshme ne parenkimen e veshkave. Disa shtame te *pseudomonas* prodhojne nje pigment ngjyre te kalter, kesisoj, qelbi i grumbulluar ne vatren inflamatore merr nuance te kalter, qe i ka dhene pikerisht mbiemrin *pyocyaneus*.

#### **Infeksionet nga legjionaria.**

Legjionaria u pershkrua per here te pare ne vitin 1947, si nje mikroorganizem "i ngjashem me rikeciet", por ne 1977 u individualizua si agjent patogjen gram-negativ dhe u emertua *Legionella pneumophila*, sepse ishte shkak i epidemise te pneumonive letale. Familja e legjionareve jane bakterie patogene gram-negative, polimorfe, qe perfshijne disa tipa si *Legionella Micdadei* (shkaktari i pneumonise te Pitsburgut) dhe grupi i *Legionella Bozemanii*, *Legionella Dumoffi*, *Legionella Gormanii*, qe jane shkaktare te infeksioneve sporadike.

*Legionaria pneumophila* perhapet me rruge ajrore, por burimi ambiental jane rezervuaret e ujit dhe aparatet e ajrit te kondicionuar, qe permbajne alga blu e te gjelberta, si dhe ameba, te njohura si terrene, qe favorizojne mbijetesën e sporeve te legjionares per shume vite. Prania e legjionareve identifikohet ne ngjyrimin e indeve te infektuara me kripra te argjendit, si dhe me tekniken e imuno fluoreshences, qe lejon te percaktohet ekzaktesisht tipi i legjionares.

Legjionaret nuk kane kapsula, por paretet e tyre kane veti endotoksike, keshtu qe ne indet ku proliferojne, leshojne katalazen dhe nje mori enzimesh te tjera. Jane verifikuar 6 sero tipe te *Legionella pneumophila*, por nuk ekziston varesi ndermjet serotipit dhe gravitetit te semundjes qe shkaktojne. Epidemite nga ky agjent patogen, zakonisht te perhapura ne komunitete te kufizuar, e marrin origjinen nga burime hidrike te ndotura me legjionare dhe shprehen ne dy forma:

1. ethja e Pontiac, eshte semundje febrile e lehte, e kufizuar e jo mortale;



2. semundja e legjionares me perhapje më të gjërë, e manifestuar me pneumoni të rende, me vdekshmeri 15 – 20 % të subjekteve të prekur, nëse nuk i nënshtrohen mjekimit me antibiotike.

Pas inkubacionit 5 ditor, semundja shfaqet gradualisht me ethe, me kolle të thate, dobësi, dhimbje barku dhe të krahavorit, konfuzion mendor dhe nganjehere me dalje diarreike. Te semuret në gjendje të rende vdesin nga insuficienca respiratore, ose nga gjendja e shock-ut me KID dhe insuficiencë të veshkave.

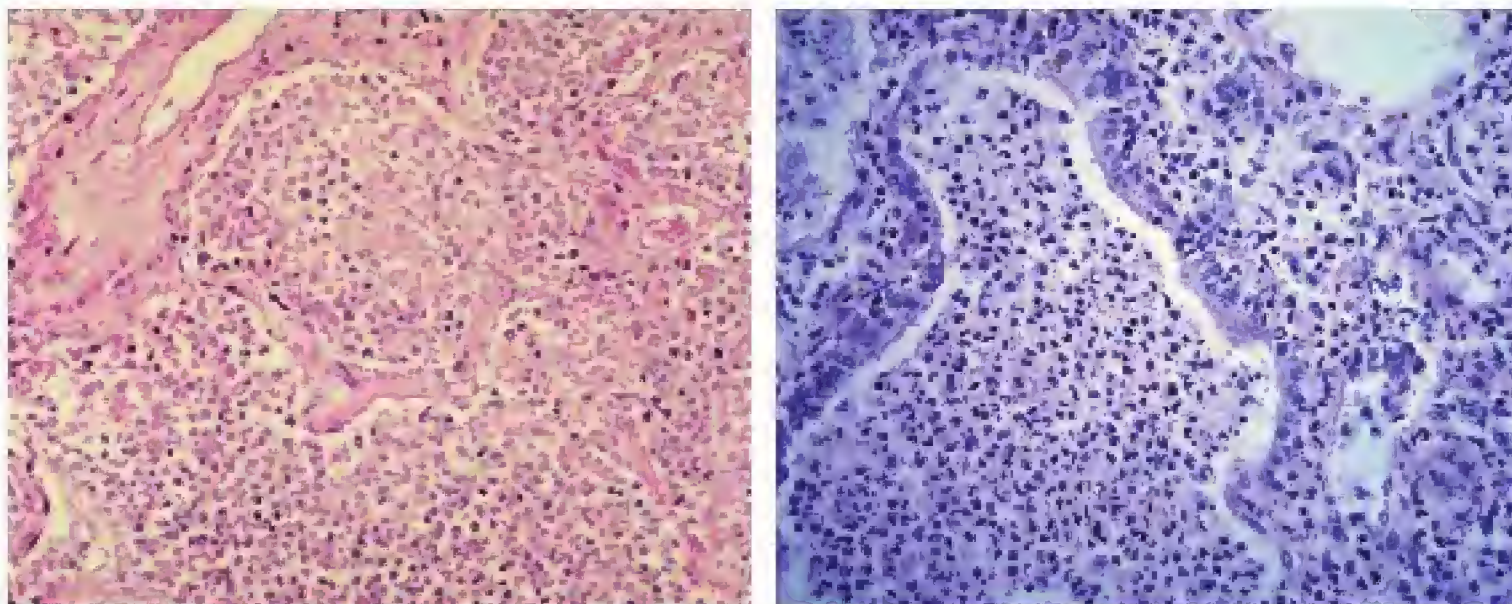


Fig. 10. 15. Pneumoni lobulare nga legjionaria. Fig. 10. 16. Bronkopneumoni nga *H. influenzae*.

Te gjitha llojet e legjionares shkaktojnë pneumoni lobulare të disseminuara të tipit fibrinozopurulent, me tendence konfluimi ndërmjet vatrave inflamatore, aq sa marrin pamje pneumonie lobare (Fig. 10. 15). Në vatrën e pneumonise shihen pasojat e shkatërrimit të komponenteve fagocitare, që krijojnë thermim të berthamave (leukocitoklazia), ndërsa rreth vatrës nekrotike ndodhen makrofagët aktivë. Në periferi të këtyre demtimeve shihet edema, proliferimi i pneumociteve dhe formimi i membranave hialine që veshin alveolat. Në zonat e leukocitoklaze ka bakterie të shumta, madje brenda makrofageve, që marrin pamje shkume, si dhe në brendësi të leukociteve neutrofile. Në paretet e arterieve pulmonare me kalibër të vogël formohet inflamacion dytesor intensiv, që jo rrallë shoqërohet me tromboza. Ky terren pulmonar kesisoj i lënduar, favorizon formim abscesesh të vegjël, që nga një here konfluojnë ndërmjet tyre. Zhvillimi i demtimeve inflamatore destruktive, në të njëjtën organizuesë të vatrës inflamatorë dhe formim të cikatriceve, që i deformojnë pulmonet dhe zgjasin konvaleshencën e sëmundjes.

Pleuriti fibrinoz, që shoqëron pneumoninë, është relativisht modest dhe eksudati në hapsirat pleurale është me tepër seroz se sa purulent. Në këtë sëmundje, bronket preken me intensitet të vogël, ndërsa bronkiolat, mbushen e bllokohen nga eksudati. Shtrirja e demtimeve në bronkiola justifikon sasinë e vogël të gelbazeve, që nxjerrin këta të sëmurë. Infeksioni pulmonar zhvillon në mënyrë të perseritur bakteremine dhe në këto rrethana, mikroorganizmat arrijnë limfonodet e hilusit pulmonar, madje shpërndahen dhe në distanca në organet parenkimatoze.

### 11. 5. 3. Sëmundjet bakteriale ngjitëse në fëmijë.

Moshat femnore janë të lëndueshme nga një grup i gjere sëmundjesh infektive me natyrë bakteriale, si nga influenza (*Hemophilus Influenzae*), kolla e mire (*Bordetella pertussis*) dhe difteria (*Corynebacterium diphtheriae*), të cilat prekin fëmijet në periudhën kur ata kanë humbur mbrojtjen imune të trashëguar nga nëna, kështu që infektimi bakterial u krijon nivele të reja autombrojtjeje imune. Me vaksinimin masiv të fëmijëve në vitin e parë të jetës, kufizohet në mënyrë të dukshme përhapja epidemike e këtyre sëmundjeve infektive, por ende nuk është



bere e mundur çrrenjosja. Problematike mbetet përhapja e influences ne femijet latantë, qe nuk mbrohen plotësisht nga vaksina, çka lehtëson shkakтарin te invadoje indet, ndërsa *Bordetella pertussis* dhe *Corynebacterium diphtheriae* infektojnë vetëm mukozat, ku dhe proliferojnë.

### **Influenca.**

Shkaktohet nga një gram-negativ, *Hemophilus Influencae*, i cili ka forme si koket por dhe pleomorfe. Infeksionet nga ky bacil shkaktojnë meningite, inflamacione të traktit respirator të sipërm, nga një here dhe pneumoni, endokardite dhe infeksione supurative në organe të tjera.

Shumica e infeksioneve nga *Hemophilus Influencae* janë me gravitet mezatar dhe të ndjeshëm me antibiotiko-terapi, por meningitet, bronkiolitet dhe epiglotiti obstruktiv në femijet e vegjël, kanë ecuri të rëndë, aq sa rrezikojnë jetën, madje shpeshen me vdekshmëri, qe përfshinë 8 % të rasteve të prekur nga ky bacil.

Mbi 90 % e femijeve të sëmurë, preken nga shtani B me kapsul mukoide antifagocitare, por janë dhe shtame pa kapsula si *Haemophilus parainfluencae* e *Haemophilus aphrophilus*. Antigeni i kapsulës bakteriale i përbërë nga poliribofosfati, i emërtuar antigeni kapsular B, përdoret për prodhimin e vaksines kunder influences.

Hemofili i influences gjendet si saprofit në mukozën e gojës në mbi 6 % të femijeve të shëndoshe, ndërsa femijet e tjerë e marrin këtë agjent me rrugët e frymëmarrjes, ku shkakton inflamacione bronkopulmonare. Manifestimet klinike lidhen me veprimin e endotoksinave bakteriale, sidomos në femijet e moshës së gjirit, në të cilat sëmundja zhvillohet me ecuri të shpejtë, madje shpesh e rëndë. Infeksionet e vijave të sipërme respiratore kanë spekter të gjërë shprehjeje, qe shkojnë nga demtime katarale banale të faringut, të veshit të mesëm, të sinuseve dhe tonsilave, deri në demtime të rënda me episode bakteremie febrile, nga një here rezistente ndaj antibiotikeve. Epiglotiti akut prezantohet me hiperemi dhe edeme të plikave epiglotike dhe të kordave vokale, qe shpesh krijojnë të i sëmurin ndjenjën e mbytjes, qe dikton në disa raste intubimin, ose trakeotomine për të lehtësuar frymëmarrjen.

Laringotrakeobronkiti deshendent mund të shkaktojë bllokime të rrugëve respiratore ndërsa bronket e vegjël mbyllen nga masa eksudati dens, i pasur me fibrinë. Pneumonia nga *H. Influencae* prek femijet dhe adultet dhe shoqërohet me bakteremi, qe e rëndon gjendjen e të sëmurit. Demtimet pulmonare janë lobulare të tipit multifokal, qe mund të konfluojnë duke përfshirë teresisht dhe një lob. Rastet me bronkopneumoni nga ky shkakтар janë të shpeshta në femijet e vegjël (Fig. 10. 16). Një ndër demtimet me të rënda nga *Hemophilus Influenzae* është meningiti supurativ, qe prek kryesisht femijet nën moshën 5 vjeç. Demtimet meningeale ngjajnë me ato të shkaktuara nga agjente të tjera piogene, por nga *H. Influencae* kanë eksudat kompakt me prani të konsiderueshme fibrinë. Mund të shkaktojë dhe konjunktivitin akut purulent të femijeve (i quajtur dhe “syri roze”), septicemi, endokardite, pielonefrite, kolecistite, artrite supurative, me demtime të ngjashme me ato qe shkaktojnë agjentet e tjera gram-negative.

### **Pertusis (Kolla e mirë).**

Është sëmundje akute e femijeve e përhapur në rrugë ajrore, tepër ngjitesë, e shprehur klinikisht me kriza kolle violente (paroksistike), të shoqëruara me fërshellima të forta inspiratore. Shkakтарin i sëmundjes është *Bordetella pertussis*, një kok i vogël pleomorf gram-negativ, me tropizëm të posaçëm për qelizat me cilie të epitelit bronkial, në të cilat ky agjent proliferon pa invaduar efektivisht indet nën epitel. Derdhja dhe përhapja e ekzotoksinave në bronke, nxit kollen e forte



“kolla e mire”, qe eshte shperthim ritmik i reflekseve te kolles, e bashkeshoqeruar me episode febrile te lehta, renie ne peshe dhe me limfocitoze periferike.

Shkaktari i kolles se mire e ushtron efektin patogen nepermjet 4 enzimeve:

- Toksina ADP ribosilante, vepron ne nivelin e proteines G te membranes qelizore, duke cregulluar adenilatciklazen., kesisoj shtimi i AMP ciklike, shkakton hipersekrecion te mukosit nga qelizat kaliiciforme te mukozes bronkiale.
- Toksina adenilatciklazike aktivizohet nga kalmomodulina qelizore dhe transformon ATP ne AMP ciklike. Kjo toksin frenon kemiotaksin dhe fagocitozen.
- Toksina dermonekrotike, shkakton vazongushtim periferik, iskemi indore, diapedeze dhe hemoragji.
- Toksina trakeale, eshte nje peptidoglikan monomer. Gjate shkaterrimit te qelizave me cilie te epitelit, kjo toksin nderhyne ne sintezen e DNA qelizore.

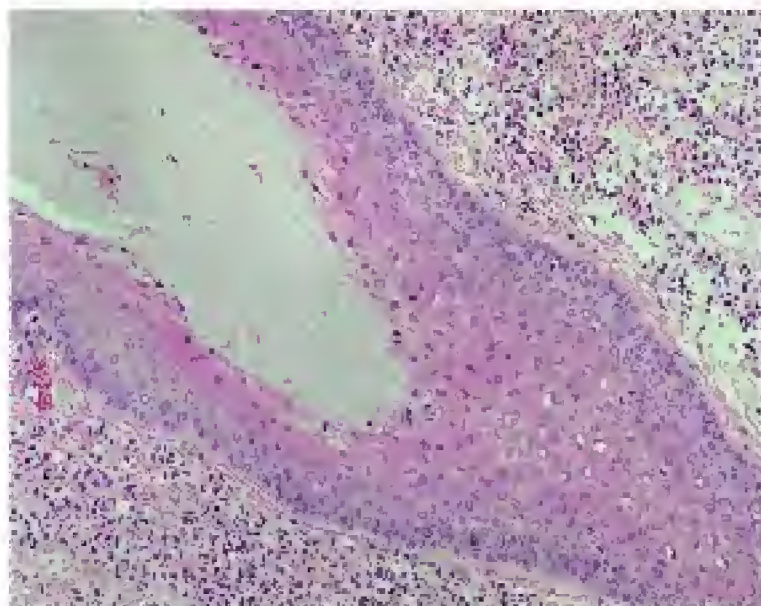


Fig. 10. 17. Membrana krupoz ne bronke.

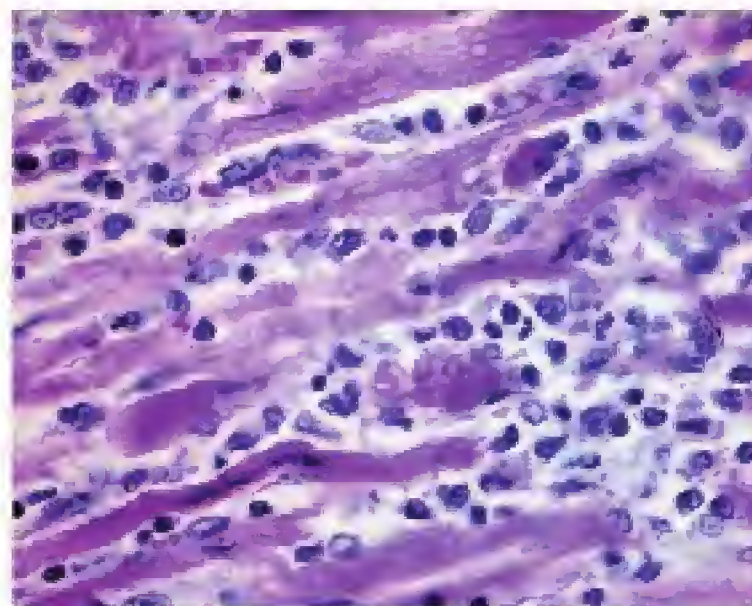


Fig. 10. 18. Miokarditi akut intersticial ne difteri.

Simptomatologjia klinike e kolles se mire vazhdon dhe pas cdukjes se bakterieve, pra deri sa te inaktivizohen dhe te eliminohen ekzotoksinat.

Pas nje inkubacionit 7 – 10 ditor, semundja shfaqet me nje faze katarale, te shoqeruar me kolle e teshtitje, qe pasohen me kriza kolle paroksistike. Violenca e kolles mund te shkaktoje depertimin e ajrit ne septet interalveolare, ku krijon spaciune ajrore te gjera, madje dhe emfizema subkutane.

Dentimet gjate pertusis fillimisht jane laringeotrakeobronkite, me hiperemi, edeme dhe eksudat mukopurulent, por mund te krijojne dhe erozione te mukozes bronkiale, te shoqeruara me hiperplazi te folikujve limfatik te mukozes e te limfonodeve rajonale. Parenkima e mushkerive mbetet e lire, por muk perjashtohen rastet e pneumonise intersticiale dhe te infeksionet nga bakterie te tjere patogene, te shprehura me bronkopneumoni.

Per sherimin e semundjes luajne rol antitruapat IgA sekretore, qe frenojne fazen e adezionit, duke nderprere shtimin e meteishme te bakterieve. Zakonisht, pertusis nuk le pasoja. Vaksinimi i detyrueshem i femijeve me trivaksinën (difteri-pertusis-tetanos), ka reduktuar ne menyre te dukeshme incidencen e pertusit, por ende nuk ka arrijt ta crrenjosi.

#### **Difteria.**

Eshte semundje akute infektive, e shkaktuar nga *Corynebacterium diphtheriae*, nje bakter teper ngjites, qe prek kryesisht femijet e pavaksinuar me moshe 2 - 15 vjeç. Shkaktari i difterise lendon vijat respiratore, ku zhvillon inflamacion difteritik te mukozave te hundes, sidomos te tonsillare, ndersa duke zbritur ne trake e ne bronke, krijon inflamacion krupoz (Fig. 10. 17) dhe bronkite obstruktive, ndersa ekzotoksinat, provokojne dentime ne organe te tjera si ne miokard dhe ne sistemin nervor qendror.



Sëmundja e difterisë ka qenë nder me të përhapurat dhe me vdekshmëri të lartë në moshat femnore, por vitet e fundit është reduktuar në saje të vaksinimit masiv. Ato pak raste, që sot ndeshen me difteri, janë femije të pavaksinuar ose me vaksina me defekte, që nuk kanë garantuar mbrojtjen imune.

Gjate periudhës së inkubacionit që zgjat 1 - 7 dite, bacili i difterisë proliferon në portat e hyrjes, si në mukozën rinofaringeale, orofaringeale, laringeale dhe trakeale, por nuk përjashtohen rastet të shtrihet në territore fqinje si në ezofag e në rrugët respiratore të poshteme. Në indet e prekura, së pari shfaqet hiperemja dhe edema e sipërfaqeve epiteliale, ndërsa në ditët e më pasme, ndodh derdhja në keto struktura të ekzotoksinave, që shkaktojnë nekroze të qelizave epiteliale, të cilat pasi zgjerohen e thellohen, perfundojnë me formim ulçerash të shoqëruar me eksudat fibrinozo-purulent. Koagulumi i eksudatit mbulues të ulçerave nekrotike, çon në formimin e një pseudomembrane, me konsistencë të butë me ngjyrë gri të pistë, që përmban dhe grupe të shumta korinobakterie të difterisë. Keto demtime bashkeshoqërohen me grumbullimin progresiv të leukociteve neutrofile. Kur pseudomembrana shqitet nga ky terren teper i vaskularizuar, atëherë do të shfaqet një shtrat i gjakosur.

Kur keto dukuri inflamatorë zhvillohen në epitete shumështrësore si p.sh në epitelin e tonsillave, membranat janë të aderuara dhe shqiten me vështirësi, duke ekspozuar një dyshmë të gjakosur, ndërsa kur preket epiteli i trakeës dhe i bronkeve (inflamacioni krupoz), nën veprimin tretës të enzimave e të rrymave të ajrit gjate aksesëve të kolles, pseudomembranat shqiten dhe eliminohen me kolle, ose mund të bllokojnë pjesërisht, madje dhe tërësisht hapsirat trakeolaringeale e të shkaktojnë episode të rënda asfiksie. Keto demtime shoqërohen me limfagoite e limfadenite rajonal.

Kur invazioni bakterial mbetet i lokalizuar, ekzotoksinat e tretshme të pranishtme në gjak, provokojnë hiperplazi të gjeneralizuar retikuloendoteliale sidomos në shpenetke e në limfonoduj. Ekzotoksinat shkaktojnë mbingarkesë dhjamore të qelizave të miokardit; inflamacione difuze (miokarditis) të shoqëruara me nekroza të izoluar miofibrillesh (Fig.10. 18); polineurite me degjenerim të kellefit mielitik dhe në raste të rralla, steatoze e nekroze vatrore të qelizave parenkimale të mëlçisë, të veshkave dhe të suprarenëve.

#### 10. 5. 4. Infeksionet gastrointestinale nga enteropatogenët.

Grupi i mikroorganizmave, i akuzuar përgjegjës për infeksionet gastrointestinale të manifestuara me diarre, veprojnë me tre mekanizma themelore:

- a. invazioni direkt i agjentëve infektues në parietin e zorrës, ku shoqërohen me infiltrate leukocitare, eliminim të eksudatit inflamator me materiet fekale;
- b. çlirimin e enterotoksinave;
- c. hipersekrecion i provokuar nga adezioni i bakterieve me qelizat e epitelit të mukozës së zorrës.

Në dy mekanizmat e fundit nuk krijohen demtime mukozale tipike e nuk kemi formim eksudati, por toksinat shkaktojnë lëndime të epitelit veshës të mukozës, qeshprehet me dalje diarreike dhe me humbje të konsiderueshme likuidesh, me pasoje prishjen e ekuilibrit hidroelekrolitik.

#### Infeksionet enterike nga *Escherichia coli*.

Disa serotipe të *Escherichia coli*, të njohura si komensal intestinal, nëpërmjet transmetimit plazmidik, kanë fituar karakteristikat e invazionit, enteroadezionit e të enterotoksicitetit dhe kështu shndërrohen në shkaktar të shpeshtë të diarreve në neonatet, në latantatet, por dhe në adultet. Pas një inkubacioni 1 - 2 ditë, *E. coli* enteroinvazive shkakton inflamacion e shkatërrim të pjesëshëm të mukozës



se kolonit, duke u shprehur me diarre, krampe, tenezma e ethe, qe zgjasin nje jave. Daljet diarreike jane te ujeshme, me mukus dhe eksudat purulent.

Shtamet e *E. coli* enterotoksikogene, qe i perkasin grupit O, leshojne ne zorre toksinen plazmidetransmeza, e cila dhe pse nuk krijon demtime te renda ne mukoze, provokon dalje diarreike, te ngjashme me lengun e orizit, qe çojne ne dehidratim te organizmit, sidomos te femijeve te vegjel. Ky tip enteriti rastiset dhe ne turistat adulta, qe udhetojne shpesh ne vende te ndryshme, per çka e kane quajtur diarreja e "udhetareve" ose "hakmarrja e Montezumas".

Serotipi enteroadeziv i *E. coli*, i diagnostikuar se pari si shkaktari i diarreve te derrave nga shtami K88, pasi aktivizohet nga plazmidi, ngjitet me receptoret e membranes te qelizave epiteliale te mukozes se zorres, ku leshon enterotoksinat dhe provokon diarre profuze. *E. coli* kur aderohet me membranen e qelizave te epitelit intestinal, shkakton vakuolizim dhe edeme te qelizave epiteliale dhe nxit ardhjen e polimorfonukleareve neutrofil, qe pushtojne korionin mukozal, duke kompletuar kuadrin morfologjik te enteritit.

#### **Infeksionet nga salmonelat.**

Keto mikroorganizma koliforme gram-negative, jane shkaqet me te shpeshta te infeksioneve te zorreve. Merren me ujin dhe ushqimet e ndotura. Ne baze te kriterave biokimike, jane individualizuar tre specie salmonelash patogene per njeriun: a. *Salmonella typhi* (tifo klasike), b. *Salmonella Choleraesuis*, c. *Salmonella Enteritidis* (shkakton eneterit te nderlikuar me septicemi).

Salmonelat jane te paisura me antigene somatik, flagelar dhe mbeshjtjelles, te emertuar respektivisht me simbolet O, H, Vi. Edhe pse nuk kane eneterotoksina, salmonelat jane ne gjendje te invadojne qelizat e mukozes intestinale, duke shkaktuar shkaterrimin e mikrovileve te apeksit te qelizes epiteliale veshese dhe para se te krijojne ulçerat mukozale, shkaktojne grumbullim likuidesh ne ansat e zorres se holle. Pas invadimit, salmonellat kapen nga polimorfonuklearet neutrofil dhe nga makrofaget e lamina propria, ku shumfishohen ne fagozomet e ketyre qelizave. Shkaterrimi i plote i tyre eshte i vonshem dhe kryhet nga fagocitet. Kjo faze perkon me fillimin e konvaleshences klinike te semundjes.

Salmonelat, shprehen me demtime patologjike e karakteristika antigenike te paqendrueshme, per çka jane shkaqtare te disa formave patologjike si te tifos, te enteritit te lehte me ethe, te helmimeve ushqimor te shprehura me gastroenterite akute, te septicemise me vatra inflamatore ne te gjitha organet, madje dhe me formim te absceseve. Disa subjekte mund te prezantohen si portator kronikë te salmonelave, por pa shenja te semundjes.

Helmimet ushqimore dhe pse jane shprehjet me te lehta te semundjeve te shkaktuara nga salmonelat, shpesh jane si epidemi lokale, te provokuara nga i njejti ushqim, ose nga i jejt burim i ujit te pijshem i ndotur me salmonelat.

Demtimet morfologjike jane te tipit gastroenteritit, te shprehura ne trajten e rjepjes te epitelit veshes te mukozes dhe te shoqeruar me infiltrate inflamatore te karakterit te perzier, qe mbushin lamina propria te mukozes. Keto demtime inflamatore, krijojne erozione epiteliale, te cilat nganjehere jane te thella e ngjajne me kolitin ulçeroz idiopatik.

**Tifo.** Eshte semundje infektive e shkaktuar nga *salmonella typhi*, e cila perhapet me ane te materieve fekale, te urines, te vjellave dhe me sekrecionet salivare nga individa, qe vuajne nga kjo semundje, ose nga bartes kronike pa shenja te dukeshme, qe i permbajne bakteriet ne fshiken biliare. Fazat e hereshme te semundjes perfshijne hyrjen dhe proliferimin e agjentit infektiv ne lumenin intestinal, depertimin ne brendesi te mukozes dhe kapjen e tyre nga makrofaget, qe pasohet me perhapjen e salmonelave ne strukturat e intestinit e te mezenterit.



Keto ngjarje zhvillohen ne periudhen e inkubacionit, qe zgjat 2 – 3 jave, te ndjekura nga faza e bakteremise, qe perkon me javen e pare te shprehjes klinike te semundjes. Ne javen e dyte, krahas daljeve te shpeshta diarreike, ethja, dobesia trupore etj., mund te shfaqet nje erupsion kutan tipik i emertuar dhe “*roseola e tifos*”, e cila paraqitet me makula te kuqe me diameter 2-3 mm, te lokalizuara ne pjesen e poshteme te kraharorit dhe ne pjesen e siperme te barkut. Erupsioni kutan çduket ne nje periudhe te shkurter kohe.

**Morfologjia.** *Salmonella typhi* provokon hiperplazi te gjeneralizuar te elementeve retikuloendoteliale (qelizat e Rindfleisch, Fig. 10. 19) dhe te limfociteve e plazmociteve. Proliferimi i fagociteve mononukleare, shprehet me grumbullime fokale e sistemike te ketyre qelizave, qe krijojne fryrje te folikujve limfatik te submukozes, ne tere gjatesine e zorres se holle, ku paraqiten si pllaka preominente, hiperemike dhe me kufij te spikatur. Ne veçanti, keto demtime kane shprehje tipike ne pllakat e Payer dhe ne folikujt solitar te ileusit terminal. Zakonisht, pllakat e Payer jane te fryra e te ngopura me bilen, qe i japin ngjyre te gjelber. Ne korespondence me keto demtime mukozale zhvillohet limfadenopatia mezen-terike e bashkeshoqeruar me zmadhim te shpenetkes e te melçise.

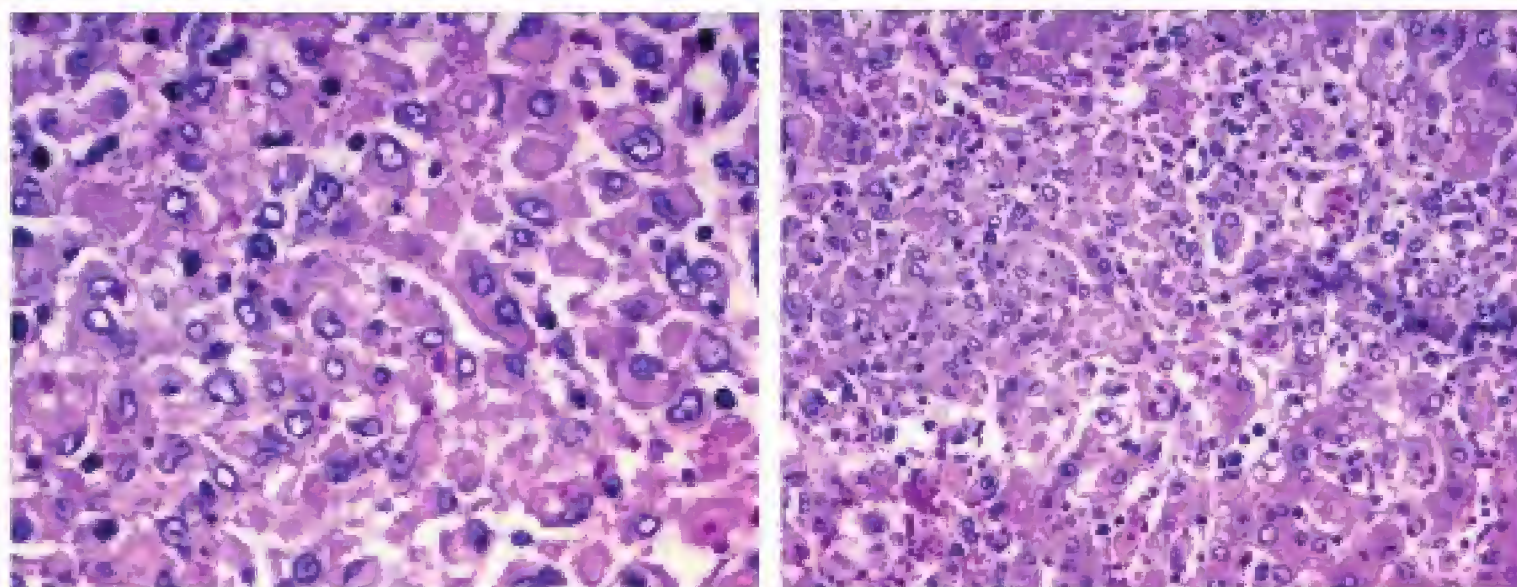


Fig. 10. 19. Qelizat hiperlazike te Rindfleisch.

Fig. 10. 20. Nyja tifoide ne melçi

Ne subjektet, qe nuk marrin mjekim, pjesa e mukozes mbi indin limfatik hiperplazik intestinal, peson nekroze iskemike, duke prodhuar ulçeracione ne forme ovale, me paretet te infiltuara nga leukocite neutrofile, me diametrin e madh te drejtuar ne gjatesine e zorres, ne ndryshim nga tuberkulozi, qe i ka ulçerat te rumbullakta e transversale.

Ulçerat intestinale provokojne hemoragji te moderuara, por ne disa raste hemoragjia eshte intensive dhe e pakontrolluar. Rralle here, ulçerat çpohen duke provokuar peritonite purulente, me ecuri te rende, qe çojne ne vdekje te semurin.

Kur i semuri mjekohet ne kohe dhe e kalon fazen kritike, ulçerat sherohen me rigjenerim te strukturave limfatike e te mukozes mbuluese, pa lene cikatrice.

Ne semundjen e tifos preken dhe organe te tjera, kryesisht shpenetka, qe zmadhohet, behet e qullet, pulpa e kuqe behet e zbehte uniforme, ndersa pulpa e bardhe behet me pak e dukshme ne kete terren. Mikroskopikisht shihet histiocitoze e moderuar e sinuseve splenike dhe proliferim difuz i elementeve retikuloendoteliale. Gjate tifos preket dhe melçia, ku krijohen vatra te vogla nekroze te parenkimes, te cilat zevendesohen nga agregate fagocitesh mononukleare, qe formojne nje demtim parenkimal i emertuar nyja tifoide (Fig. 10. 20). Te tille noduj tifoid shihen dhe ne palcen e kockave e ne limfonode.

Ashtu si dhe salmonelat e tjera, *S. Typhi*, mund te preki konjunktivat, nderlikohet me meningite, prek artikulacionet, veshkat dhe fshiken biliare.



### **Dizenteria bacilare.**

Eshte semundje infektive e shkaktuar nga grupi i kater shigellave (*Shigella dysenteriae*, *Sh. flexner*, *Sh. boydii* dhe *Sh. sonnei*), qe jane bacile gram-negative, anaerobe fakultativ e patogene vetem per njeriun. Transmetimi i shigellave behet nepermjet qarkut oro-fekal, cka tregon se prek kontigjente popullate, qe jetojne ne kushte te keqja higjieno-sanitare, ose nga perdorimi i ushqimeve dhe i ujit te ndotura me keta agjenta infektiv.

Me te ndjeshem dhe me te lendueshem nga shigellat jane femijet e vegjel dhe te moshuarit, por nuk kursehen adultet. Shtami i *Sh. dysenteriae* I, eshte i njohur si shkaktar i epidemive te shumta. Efekti demtues i ketij bacili realizohet me ane te neurotoksines, qe vepron mbi SNC te semureve te prekur. Jo te rralla, jane dhe epidemite nga *Sh. flexner* dhe *Sh. sonnei*, por keto kane shprehje klinike me te lehta. Periudha e inkubacionit e bacileve eshte nen 2 dite dhe ne formen klasike shfaqet me te perziera, te vjella, me dhimbje barku krampiforme e tenezma, me ethe, dhimbje koke dhe me diarre te ujsme te shpeshta, me permbajtje mukusi, qe permbajne strije hemoragjike dhe sasi te vogla eksudati purulent.

Kur shigellat arrijne mukozen e kolonit, e depertojne epitelin veshes, e pushtojne lamina propria, ku shumfishohen dhe nga ketu transportohen ne limfonodet rajonale te intestinit, por pa shkaktuar bakteremi, pa lokalizime e pa demtime direkte ne organe te tjera.

Inflamacioni nga shigellat preferon zorren e trashe, posaçerisht sigmen dhe rektumin, mukoza e te cilave paraqitet hiperemike dhe me nekroza epiteliale te shkaktuara nga endotoksinat e leshuara nga bacilet ne vendin e hyrjes. Fillimisht shfaqet hiperemia dhe edeme e mukozes se kolonit, te shprehura me hipersekrecione mukusi, me prani infiltratesh leukocitare dhe mononukleare te shumte ne lamina propria te mukozes. Ne kete terren te inflamuar, spikat dhe hiperplazia e folikujve limfatik, qe shfaqen si nyje te vogla preminente. Demtimet katarale te mukozes jane progresive dhe ne 24 oret e me pasme, çojne ne formimin e eksudatit fibrinozo-purulent, qe mbulon mukozen e lenduar ne sektore te gjere. Reakcionet difuze inflamatore te mukozes te kolonit dhe veprimi i endotoksinave bacilare, shkaktojne nekroza epiteliale, qe pasi shkeputen, formojne ulçera siperfaqesor, te mbuluar nga nje reaksion supurativ leukocitesh neutrofile, te perziera me depozitime te fibrines, qe marrin pamje pseudomembrane. Ne vazat e vogla te dyshemes dhe ne paretet e ulçerave konstatohen tromboza te vazave te gjakut te paretit te kolonit. Keto demtime ulçeroze, duke filluar nga buzet e kraterit, me pas pushtohen me ind granulacioni, qe gradualisht shkon drejt mbushjes se difektit dhe me rigjenerim te epitelit mbulues, duke perfunduar me sherim.

### **Kolera.**

Shkaktohet nga *Vibrio cholerae*, nje mikroorganizem gram-negativ, pergjegjes i endemive dhe i epidemive diarreike, qe prekin te gjitha moshat. Veçoria epidemiologjike e koleres eshte ekzistenca e nje vatre endemike te perhershme ne popullaten e lumit Gang ne Hindi, nga ku marrin origjinen epidemite, qe perhapen ne Europe, ne Afrike, ne Azi dhe ne Amerike.

Rezerva natyrale eshte njeriu i semure dhe bartesit asimptomatik te vibron kolere, qe e perhapin kete agjent nepermjet qarkut oro-fekal.

Jane individualizuar tre serotipe klasike vibrionesh, nder te cilat *Vibrio cholerae el tor* eshte lloji me pak patogen. Njeriu infektohet dhe nga te ashtuquajturit vibrione jo kolerike si *Vibrio parahemolyticus*, qe merret kur perdoren prodime deti gjysem te gatuarat e qe shkaktojne diarre te lehta. Kolera shprehet me ecuri klinike te rende, te krijuar nga dizhidratimi, nga shock-u hipovolemik dhe



acidoza metabolike, që mund të çojë në vdekje dramatike të rreth 1 % të rasteve nën mjekim dhe deri në 50 % të rasteve pa mjekim.

Patogeniteti i vibrionit të koleres, i dedikohet eneterotoksinave që aktivizojnë adenilacilciklazat membranore të qelizave epiteliale të zorrës së hollë, që provokon sekrecion masiv të lengjeve izotonike, aq sa e kapërcejnë aftësinë ripëthitëse të ujit nga ana e kolonit, duke shkaktuar diarre intensive, të ujeshme si leng orizi, me ngjyrë të verdhë, me përmbajtje fije mukusi dhe me pak leukocite. Keto diarre profuse, çojnë në humbje të lengjeve trupore deri 10 litra në ditë, por kur ruhet riabsorbimi i ujit nga zorra, atëherë çrregullimet elektrolitike të Na, K dhe  $\text{HCO}_3$  dhe humbjet masive të ujit, bilancohen në se i semuri merr lengje në rrugë orale dhe parenterale, si dhe kur aplikohet terapia antibakteriale të nevojshme.

**Morfologjia.** Vibrioni i koleres nuk invadon, as nuk e demton mukozën e zorrës, por eneterotoksinat që çlirohen, shkaktojnë shqitje e rënie të qelizave epiteliale të shtresës veshëse të mukozës, për çka është emërtuar enteriti akut deskuamativ, i cili shoqërohet me hiperemi të lamina propria të mukozës dhe me infiltrate modeste inflamatorë mononukleare. Keto demtime shpesh shoqërohen me hiperplazi të qelizave limfoide të pllakave të Payerit, madje dhe të limfonodujve mezenterial e të shpenetkës.

#### 10. 5. 5. Infeksionet nga klostridet.

Klostridet përfaqësojnë një familje të madhe bakteresh gram-pozitive, që rriten në kushte anaerobike, prodhojnë spore në intestin dhe shumë kafsheve, të cilat i lëshojnë keto spore në kullotat dhe në stallat. Vetëm disa nga ky grup bakteresh, janë patogene për njeriun. Klostridet veprojnë me toksinat specifike të fuqishme, që shkaktojnë sëmundje potencialisht të rrezikshme.

##### **Tetanozi.**

Është sëmundje akute e rende, e manifestuar me spazma të muskulatës së vullnetshme, që shkaktohen nga neurotoksina tetanos-spasmina, e cila përpunohet dhe çlirohet nga *Clostridium tetani*. Sporet e tetanit ndodhen të shpërndara në mjedise të ndotura nga jashtëqitjet e kafsheve dhe kur gëlltiten nga njeriu, nuk shkaktojnë sëmundje, pasi nuk mund t'i përpunojnë toksinat në traktin tretës. Sëmundja e tetanozit zhvillohet, vetëm kur sporet ndosin plagët me infeksione mikste, që i devitalizojnë indet nga mungesa e oksigjenit. Ky terren anaerobik favorizon aktivitetin e sporeve dhe bacilli e lëshon toksinën tetanos-spasminë, që godet mbaresat nervore periferike, sidomos të neuroneve motore dhe pasi ngjitet përgjatë nervave, arrijnë deri në qelizat e medullës spinale. Me që kjo toksinë nuk e kalon barrierën hematoencefalike, të sëmurët e ruajnë ndergjegjësinë.

Kur toksi-na arrijnë në mbaresat parasinaptike të interneuroneve spinale, atëherë i sëmurët shfaq shenjat tetanike, të shprehura me rritje të tonusit dhe tkurrje spastike të muskulatës, që është manifestimi tipik i shprehur klinikisht me fortesim të muskulave të vullnetshëm, sidomos të muskulave të nofullave (*"nofulla e mbyllur me dry"*); të muskulave të fytyrës, ku spazmat tonike krijojnë shenjen e *"risus sardonicus"*; ndërsa tkurrja e muskulave të shpinës zhvillon ngurtësimin tetanik (*opisthotonus tetanicus*). Për mjekimin e tetanozit, përdoret antitoksina, e cila e neutralizon toksinën, kur përdoret para se toksinoplazmina të arrijë në recaptoret nervore.

Modifikimet morfologjike në tetanus janë minimale. Demtimet lokale prezantojnë reaksione inflamatorë aspecifik dhe nekroza indore vatrore, të cilat janë pasoje e veprimit të flores bakteriale të perzier, që ka në përzierje dhe bacilet gram-pozitive të *Clostridium tetanus*. Demtimet neurologjike janë aspecifike dhe



te paqendrueshme, te shprehura me edeme te neuroneve spinale te medules spinale, nganjehere me edeme te nukleuseve dhe me kromatolize.

### **Botulizmi.**

Eshte semundje e rende paralizuese e zhvilluar nga helmimet me ushqimet e ndotura me neurotoksinat e prodhuara nga *Clostridium botulinum*. Nder 6 ekzotoksinat e *Clostridium botulinum*, vetem tipi A eshte vdekjeprures.

Sporet e ketij agjenti jane teper rezistente ne ambientin e thate dhe mbijetojne per disa ore ne temperaturen e vlimit. Ne rast se teknologjia industriale dhe ajo artizanale nuk arrijne te respektojne kushtet higjieno sanitare ne konservimin dhe sterilizimin e prodhimeve ushqimore, atehere krijohen kushte, qe klostridet te prodhojne toksinen e butilizmit, e cila vepron ne sinapset (veshikezat sinaptike) te nervave kolinergjik, duke bllokuar prodhimin e acetilkolines, cka çon ne paraliza te nervave te kokes dhe te gjymtyreve. Kur toksina arrihet sinapset nervore, antitoksina nuk ka veprim neutralizues dhe ne keto rrethana i semuri i nenshtrohet vetem terapise intensive zevendesuese dhe "antitoksike", qe arrihet te shpetoje rreth 85 % te rasteve te helmuar nga kjo toksine e fuqishme.

Ne themel te semundjes eshte çdukja e acetilkolines ne mbaresat nervore, cka mund te identifikohet morfologjikisht me teknika imunohistokimike, qe konfirmojne çdukjen nga indet nervore te acetilkolinesterazes.

### **Infeksionet septike nga klostridet e tjerë.**

Nje grup tjeter klostridesh si *Clostridi perfringens* (Wlechi), *Clostridi novyii*, *Clostridi. sordelli* dhe *Clostridi bifermentans*, pasi invadojne plaget traumatike ose kirurgjikale, shkaktojne gangrenen indore, qe shpesh çon ne sepsis, si ndodh gjate gangrenes te gjymtyreve te amputuara, pas aborteve te provokuara, ne frakturat e infektuara, ose pas iskemise dhe perforacioneve intestinale te nderlikuara me peritonite purulente etj. Nekrozat indore jane terren i favorizues per proliferimin e ketyre mikroorganizmave anaerobe, qe pasi hyjne ne cikël vicioz, thellojne demtimet indore e rendojne gjendjen. Format me te sheshta jane:

**Celuliti nga klostridet.** Kur klostridet infektojne plaget, mund te zhvillohet inflamacion piogen nen lekure, qe çon ne shkaterrimin e dermes, te anekseve te saj dhe deskuamim te epidermes. Indet e inflamuar jane edematoze, infiltrohen me eksudat purulent te lengshem, me ere te keqe, i pangjyrosur, qe perzihet me nekrozat e strukturave indore, qe jane disproporcionale me numurin modest te leukociteve neutrofile, te cilet shtohen vetem kur demtimi fillon te kufizohet nga indi i granulacionit.

**Gangrena gazoza.** Eshte demtim i rende inflamator, qe zhvillohet nen plaget e medha traumatike, ne frakturat komplekse, rreth detriteve dhe ne brendesi te indeve te infektuara, ku klostridet prodhojne inflamacion piogen. Kolagenaza e klostrideve, shkaterron trinen indore, duke kontribuar ne shperndarjen e infamacionit, kurse enzima leticinaza demton membranat qelizore dhe i tret qelizat.

Gangrena gazoza shfaqet 1 deri ne 3 dite pas demtimit te indeve, ku shprehet me edeme dhe nekroze enzimatiqe te qelizave muskulare ne vatren inflamatore. Eksudati inflamator serohemoragjik i mbishtuar, krijon nje fyrrje te rajonit te demtuar, lekura zbehet e tendoset nga tensioni i ushtruar nga poshte prej edemes indore dhe nga reaksionet fermentative, qe çojne ne formimin e bulave gazoze. Keto demtime perfundojne me nekroza dhe formim ulçerash ne lekure. Dukurite fermentative, qe zhvillohen ne vatren inflamatore, provokojne hemolize eritrocitare dhe çlirimin e pigmentit hemoglobinik (hemosiderina), qe i mbingop dhe i ngjyros indet dhe intimen e vazave te gjakut. Nga demtimet qe peson pareti i vazave mund te shfaqen dhe tromboza lokale, qe e rendojne gjendjen e indit.



**Koliti pseudomembranoz.** Shkaktohet nga *Clostridi difficile*, i cili kur ndodhet në kushte të përshtatshme, proliferon në intestin, duke krijuar një formë të rëndë koliti pseudomembranoz, i shoqëruar me diarre dhe gjendje të rëndë toksëmie. Pseudomembranat janë të shtrira mbi lezionet intestinale (te vogla dhe konfluente), të përbera nga mukus, fibrina, qelizat inflamatore e materiale nekrotike të perziera së bashku, që shkeputen lehtësisht, duke ekspozuar erozione të mukozës së kolonit (Fig 10. 21).

Mikroskopikisht shihen nekroza vatrore të epitelit veshes të kripteve, të shoqëruara me infiltrim intensiv neutrofilesh, me depozita fibrine dhe me sekrecione mukusi nga ana e qelizave epiteliale të kripteve fqinje, duke krijuar një demtim të ashtuquajtur “*abscesi i kriptes*”. Progresimi i demtimeve infamatorë, çon në nekroza të mukozës, që mbulohen me pseudomembranat.

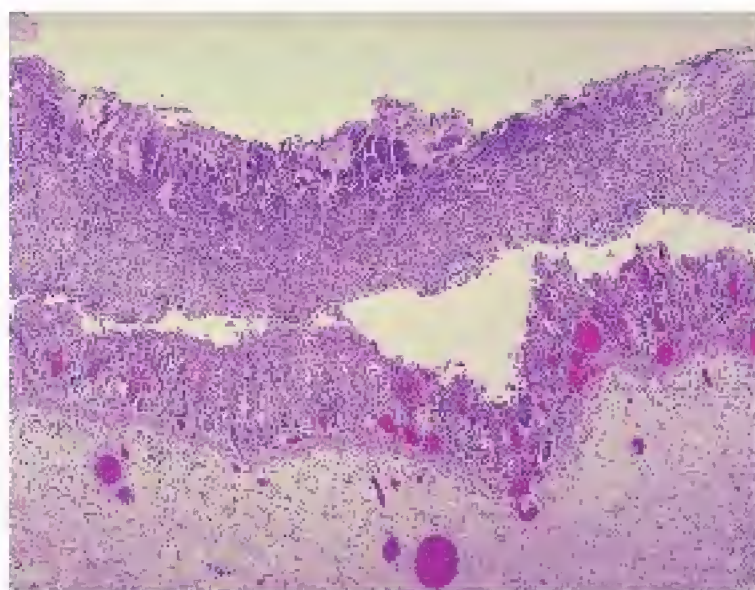


Fig. 10. 21. Koliti pseudomembranoz.

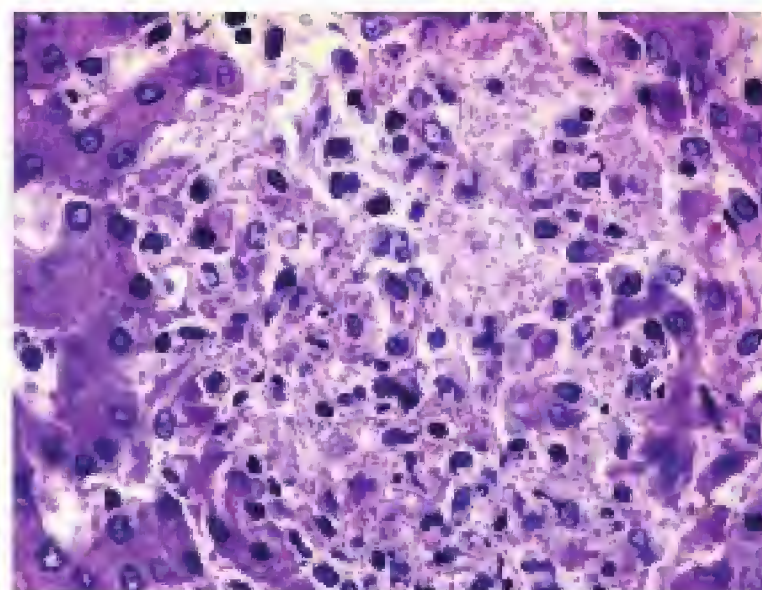


Fig. 10. 22. Abscesi në mëlçi nga listeria.

#### 10. 5. 6. Infeksionet bakteriale të transmetuara nga kafshët e infektuara.

Grupi i bakterieve të zoonozave, përfshinë disa agjente infektive heterogjene, që kanë si rezervuar natyral kafshët e pasi i infektojnë ato, bëhen patogjene dhe për njeriun. Këto bakterie i transmetohen njeriut nga kafshët bartëse nepërmjet kontaktit direkt, nga ndotja e mjedisit prej kafsheve, me insekte, që infestojnë kafshët, ose nga konsumi i prodhimeve të mishit e të qumështit të infektuara.

##### **Antraksi (plasja).**

Shkaktohet nga *Bacillus anthracis*, agjent patogen i kapsulluar, gram-pozitiv, në gjendje të prodhojë spore, të cilat janë të pranishme në zorret e shumë llojeve kafshesh. Sporet e këtij bacili janë të qëndrueshme me vite në mjedisin e jashtëm, mbijetojnë për 10 minuta në temperaturën e vlimit dhe i rezistojnë dizinfektantëve kimikë të zakonshëm. Bacili i antraksit i rritur in vivo, përpunon një antigen protektiv, me funksione antifagocitar; një faktor edematogen dhe një faktor toksikogen letal.

Në 95 % të rasteve, plasja shfaqet pas kontaktit të lekures me materiale të ndotura me spore, që ruhen në leshin, mishin e kockat e kafsheve të infektuar, por dhe në prodhime ushqimore si në qumështin e kockat e bluara të kafsheve, që përdoren për përgatitje supash.

Me të ekspozuar nga plasja janë blegtoret, kasapët, punonjësit e industrisë tekstile të përpunimit të leshit etj. Sporet e antraksit mund të transmetohen nepërmjet kontaktit dhe me mjete të tjera, si nga brisqet e rrojes të infektuara, me letrat dhe objekte pune (çka u përdor si mjet biodiversiv në vitin 2001 në USA), por mund të transmetohet dhe me lojrat e fëmijëve etj.

Forma kutane prezantohet me demtim lokal, i emërtuar “*pustula malinja*”. Bacili dhe sporet e tij transmetohen dhe me rrugë ajrore nga inhalacioni i bacilit



ose i sporeve, qe behen shkak i pneumonive tipike me ecuri te rende e letale; ndersa forma gastrointestinale ndonese e rralle, eshte pergjegjese per vdekshmerine e larte, si ndodhi me epidemine e plasjes ne Svierdlovsk te Rusise ne vitin 1980, nga perdorimi i mishit te infektuar me antraks.

**Patogeneza.** Bacili i antraksit eshte i paisur me nje kapsul polipeptidike, e formuar nga nje polimer i acidit D-glutanik, qe ka aftesi te frenoje fagocitozen. Toksina e antraksit shpreh veprim te fuqishem demtues te njeriu, por jo ne kafshet, sepse nen-njesia B, e quajtura antigeni mbrojtës, krijon antitrupa specifike, qe i mbrojne kafshet nga efekti demtues i toksina.

Toksina e antraksit ka ne strukture dy nen-njesi te alternuara, qe jane faktori edematoz (FE) dhe faktori letal (FL). Perberesi A i membranës së bacilit (tre subunitetet A) lidhin heptamerin B dhe se bashku hyjne ne qelize me procesin e endocitozes. Niveli i ulet i pH te endosomeve, nxit nje ndryshim te antigenit mbrojtës heptamerik, i cili formon nje kanal selektiv ne membranen endosomike, nepermjet te cilit te dy faktoret FE dhe FL hyjne ne citoplazmen qelizave. Ne kete terren, FE lidh kalciumin dhe kalmodulinen, duke formuar adenilatciklazen. Forma aktive e FE e shnderron ATP ne adenozin-mono-fosfatciklike (cAMP), qe dihet se luan rol ne transmetimin e sinjalit intraqelizor dhe kur rritet perqendrimi i saj, çon ne daljen e ujit nga qeliza e formimin e edemes intersticiale.

FL vepron ndryshe, sepse eshte nje proteaze, qe shkaterron kinazat e protein-kinazes mitogene te aktivizuar (MAPKK), qe jane faktore te rendesishem rregullator te rritjes dhe te diferencimit qelizore, kesoj duke prishur keto procese, çojne ne vdekjen e qelizave dhe zhvillimin e nekrozave indore.

Antraksi manifestohet ne dy forma kliniko-morfologjike

**Antraksi i lekures.** Pas nje inkubacioni disa ditor, ne lekure shfaqet nje demtim makuloz me ngjyre te kuqe, qe i ngjan pickimit te pleshtit, qe me pas zgjerohet dhe enjtet duke formuar nje papul, e cila shnderrohet ne pustul te mbushur me eksudat purulent te dendur dhe me prani hemoragjije, qe krijone ngjyren e kuqe te erret ketij demtimi. Ne teresi, keto demtime pustulo-edematoze emerohen "pustula malinje". Ne javen e pare te semundjes, pustula çahet dhe formon nje difekt te vogel te rrethuar nga dukuri hiperemike dhe nga edema, qe vazhdon te perhapet ne periferi. Rreth demtimit paresor formohen fshikza satelite, zhvillohet limfadenit jospecifik i dhimbshem, i shoqeruar me limfangoitin.

Mikroskopikisht, reaksioni inflamator perbehet nga edema e gjere, hiperemia, prani polimorfomuklearesh neutrofile dhe makrofage, zhvillohen vatra hemoragjije dhe nekroza indore, te ngjashme me infarktin. Ne brendesi te vatres shihet prania e bakterieve gram-pozitive te shumte, me lokalizim ekstraqelizore, te vendosur ne vargje dhe ne trajte kordonash. Ne rastet me bakteremi, shfaqen nderlikime si meningiti, pneumonia dhe enetriti.

**Antraksi pulmonar.** Individet, qe punojne ne krehjen dhe perpunimin e leshit dhe ato te industrise tekstile te leshit, jo rralle pesojne pneumoni difuze te shprehur me eksudat serofibrinoz te gjere, qe mund te perfundoje ne organizimin e nje lobi pulmonar te tere. Penumonia e antraksit ka pak leukocyte neutrofile, shpreh prirje te formoje nekroza hemoragjike te septeve interalveolare dhe ne brendesi te eksudatit inflamator permban koloni te shumta bacilesh grampozitive.

Inflamacioni shperndahet me rruget limfatike dhe arrine limfonodet mediasinal (hiliare e peribronkiale), qe zmadhohen e permbajne dukuri hemoragjije. Ne rastet e renda zhvillohen tromboza ne venat e arteriet pulmonare me kaliber te vogel, te shoqeruara me demtime te endotelit vaskular.

Kjo forme e plasjes, shpesh nderlikohet me septicemi, qe e çon te semurin ne vdekje te shpejte.



**Listerioza.**

Shkaktohet nga *Listeria monocitogenes*, një bacil grampozitiv, mikroaerofil, që zoteron aftësi levizëse dhe rritet në kultura e në inde, duke formuar agregate, që ngjasojnë me ideogramat kineze.

*Listeria* akuzohet shpesh shkaktare e epidemive të enteriteve akute, të lidhura me konsumin e qumështit dhe të nenprodukteve të tij (akulloret etj), të ndotura me këto mikroorganizem. Infektimi i nënave shtatezëna, çon në prekjen e fetusit. Infektimi i lengut amniotik nga *Listeria* mund të provokoje aborte, lindje të foshnjës të vdekur në mitër, ose shkaktonte sepsis neonatale, që nderlikohet me leptomeningite akute eksudative. Subjektet më të lëndueshëm janë adultet me gjendje imunodepresive.

*Listeria monocitogenes* ka në sipërfaqe proteina të pasura me leucina dhe ky kompleks i quajtur internalina, lidhet me E-kaderinen e qelizës epiteliale, duke e lehtësuar hyrjen e këtij agjenti brenda në qelizë. Në brendësi të qelizës, ky bakter i shpeton veprimin të fagolisosomit (merita e listerolizines O, që formon porë dhe e dy fosfolipazave). Kur ndodhet brenda në qelizë, *Listeria* aktivizon një tjetër proteinë sipërfaqësore (AC-TA), e cila lidh proteinat e citoskeletit, duke polimerizuar aktinen, që e lejon listerian të depertojë në qelizat epiteliale fqinje.

Makrofaget inaktiv nuk arrijnë t'i vrasin listeriet, ndërsa makrofaget e aktivizuar nga gamainterferoni (INF- $\gamma$ ), i fagocitojnë dhe i shkaterrojnë. Në ndryshim nga shumë bakterie gram-pozitive, mbrojtja nga *Listeria monocitogenes* ndermjetësohet nga INF- $\gamma$  i prodhuar nga qelizat T dhe nga qelizat T-NK.

Në infeksionet akute, *Listeria* shkaktonte infamacione eksudative me prani neutrofilesh të shumta. Dëmtimi më i shpeshtë është meningiti eksudativ me prani në lengun cefalorakidian dhe intraqelizore të bacileve gram-pozitive të vendosura në trajte shkopinjë. Nuk janë të rralla dhe absceset fokale në të gjitha organet, kryesisht në mushkëri, në melçi (Fig. 10. 22), në shpenetka dhe limfonode. Keto abscese kanë në perberje dhe detrite amorfe bazofile të indit nekrotik.

Në infeksionet kronike shtohen makrofaget, që i pastrojnë reziduat nekrotike. Neonatet, kur në lindje janë me sepsis nga *Listeria*, kanë një ekzantema papuloze në gjymtyret, ndërsa në placentë zhvillohen abscese tipike.

**Pestis (Murtaja).**

Është sëmundje infektive akute e shkaktuar nga *Yersinia pestis*, një bacil gram-negativ, që njihet lehtësisht në strishiot e ngjyrosura me blu metilen, ku paraqitet me forme të një gjilpërë me kokë. *Yersinia* përmban një glikoproteinë kapsulare me veprim antifagocitar dhe një endotoksine të fuqishme, por efekti letal rrjedh nga aktiviteti i lartë proliferues i bacilit në indet e prekura.

Murtaja është sëmundje epidemike me vdekshmëri të lartë në popullatën e prekur, madje me pasoja katastrofike, si ka ndodhur me pandeminë e shek VI në Egjipt e në Perandorinë Bizantine, ku vdiqen 100 milion banorë; në epideminë e shekullit XIV ku u zhduk rreth 25 % e popullatës Europiane dhe epidemia në fillim të shekullit XX në Hindin, Kinë e Birmaninë ku vdiqen mbi 10 milion banorë. Epidemia e fundit nga *Yersinia* ndodhi në vitet 1995 – 1998 në Madagaskar, që shkaktoi vetëm 40 raste vdekje. Sëmundja e murtajës ekziston aktualisht në vatra endemike në Azi e në Afrikë. Bartsit e *Yersinia Pestis* janë kafshet e egra, kryesisht brejtësit, që e transmetojnë sëmundjen me kontakt direkt dhe në mënyrë të terthorë, me pickimet nga artropodet parazitë në kafshë (pleshtat). Njeriu është viktimë aksidentale, e këtij cikli në kafshet e egra.

*Yersinia* patogjene proliferon në indet limfatike. Keto mikroorganizma kanë një kompleks genesh të quajtur *virulon Yop*, që i jep aftësi këtij bakteri të vrasë qelizat fagocitare të indit bujtës, duke e dobësuar reaktivitetin imunombrojtës të



organizmit. Te njeriu, murtaja paraqitet ne kater forma: *pestis minor*, e shprehur me limfadenopati te lehte; *pesta bubonike* (forma me e shpeshte e prezantuar klinikisht me limfadenopati te dukeshme); *pesta pulmonare*, qe mund te jete e formes paresore, kur merret me sperkla peshtyme nga kafshet e infektuara dhe dytesore kur zhvillohet si nderlikim i pestes bubonike; dhe *pesta sistemike*, qe eshte forma me letale. Te semuret e prekur nga murtaja, ne baze te ligjit per semundjet infektive, detyrimisht izoloohen ne karantine, sidomos format pulmonare, qe kane rrezikshmeri te larte perhapjeje.

**Morfologjia.** Demtimet tipike te murtajes jane: 1. proliferimi i qfrenuar i bacilit ne indin limfatik; 2. shfaqia e hereshme e eksudatit inflamator, i pasur me proteina e me polisaharide, edema indore dhe varferia ne qeliza inflamatore; 3. shfaqia e nekrozave indore ne paretet vaskulare, qe nderlikohen me tromboza e hemoragji, si dhe prania e infiltrateve neutrofile, qe grumbullohen progresivisht ne zonen rreth nekrozave.

Ne formen bubonike, pika e hyrjes se shkaktarit, paraqitet si nje pustul ose si ulcera, e shoqeruar me limfadenopati rajonale, qe zmadhohen ne menyre dramatike brenda pak ditesh, duke krijuar paketen bubonike. Limfonodet e prekura kane ngjyre vishnje (nga hemoragjia), konsistence te bute dhe mund te pesojne nekroza totale, ose te çahen e te dedhin permbajtjen nekrotike jasht.

Ne formen pulmonare, zhvillohet bronkopneumonia e rende, konfluente, me nekroze te septave interalveolare dhe hemoragji, shpesh e shoqeruar me pleurit fibrinoz. Ne formen septike te murtajes, makrofaget e sistemit retikuloendotelial te gjithe organeve pesojne nekroza vatrore.

#### **Tularemia.**

Eshte semundje e shkaktuar nga *Francisella tularensis*, kokobacil gram-negativ, polimorf, intraqelizor fakultativ, pak virulent dhe qe prodhon nje endotoksine jo shume te rrezikshme. Ky shkaktar u identifikua per here te pare ne Tulare te Kalifornise, ne brejtes te familjes se kastoreve, me pas dhe ne lepuj, te cilet jane dhe burimet natyrale nga i transmetohen njeriut me ane te artropodeve ose me kontakte direkte me keto kafshe te egra.

Aktualisht, kjo semundje prek mbi 500 mije individa ne bote. Shkaktari hyne ne organizmin e njeriut nepermjet lekures, konjuktivave ose mukozave respiratore, ku krijon demtime granulomatoze kronike, qe rralle here provokojne vdekjen e pacientit. Semundja e tularemise zhvillohet ne tre forma:

*Tularemia ulcerolimfonodulare.* Fillon me demtim lokal te lekures se duarve ose te fytyres, ku paraqitet ne trajten e nje papule, qe rritet shpejt, duke u shnderruar ne pustula e me pas formon ulcera. Ne vazhdim, prek limfonodet rajonale, qe zmadhohen e formojne fistula. Ne disa te semure shihet eritema maculopapulare, qe mendohet se perfaqeson nje reaksion hipersensibiliteti. Bakteremia zgjat 2-3 jave, por infeksioni vazhdon dhe me muaj. Ne disa raste preken meninget, perikardi, valvulat e zemres e kockat. Rastet e renda zhvillojne pneumoni dhe shock endotoksik.

*Tularemia okulolimfonodulare.* Gjate kesaj forme, vendi i hyrjes te shkaktarit eshte konjuktiva e perpasoje, demtimet fillestare shfaqen ne sy, ndersa demtimet baze ne organet e tjera jane te njejta me ato te tipit ulcerolimfonodular.

*Tularemia tifoide.* Zhvillohet nga infektimi me rruget e tretjes, e shprehur me ethe, hepatomegali, splenomegali, toksemi, diarre, qe ngjajne me te salmonelozes. Demtimi fillestar shfaqet ne lekure dhe ngjan me nje ulcer piogene, me permbajtje eksudati te pasur me leukocyte neutrofile dhe ne vazhdim, ky demtim diseminohet dhe peson nekroze qendrore, duke u rrethuar me qeliza epiteloide dhe me qeliza gjigande. Limfonodet rajonal zmadhohen nga demtimet jospecifi-



ke, ndersa pas formohen nekroza fokale purulente, qe perkojne me zonat granulomatoze. Demtime te ngjashme shihen ne limfonodet ne distance dhe ne organe parenkimatoze si ne melçi, ne mushkeri, ne zemer, ne serozat e ne kockat. Ne ndryshim nga keto organe, shpenetka dhe pse e zmadhuar, manifeston vetem nje infiltrat inflamator jospecifik dhe hiperplazi reaktive limforetikulare.

### **Brucelloza.**

Eshte semundje akute infektive e shprehur me ethe e me demtime sistemike, qe prek puntoret e industrise se mishit, blegtoret, veterineret dhe individat qe perdorin qumeshtin dhe nen prodhimet e tij te ndotura me bacilet e brucellozes, qe jane *Brucella melitensis*, tipi me i shpeshte, me origjine nga dhite; *Brucella abortus* nga gjedhet; *Brucella suis*, qe merret nga derrat dhe *Brucella canis* nga qeni. Keto mikroorganizma jane kokobacile gram-negative, me lokalizim intra-qelizor, qe rriten me veshtiresi ne kultura dhe qe ngjyrosen me veshtiresi ne seksionet indore. Aktiviteti makrofagal eshte thelbesor per te bllokuar rritjen e brucellave ne inde.

Infeksioni akut i brucellozes zgjat rreth 1 muaj dhe shprehet klinikisht me shenjat e demtimeve organore si pneumonia, spondiliti, orkiti dhe pielonefriti.

Brucelloza kronike dhe pse e rralle, eshte shkak i etheve te perseritura, te shoqeruara me dhimbje barku ose muskuloskeletike, si dhe me turbullime te personalitetit. Pas nje faze te shkurter bakteremie, brucella kolonizon ne menyre difuze sistemin limforetikular, ku provokon proliferim te makrofageve, si dhe te limfociteve, qe çojne shpejt ne formimin e granulomave me nekroza qendrore dhe infiltrate leukocitesh neutrofile te shumte, sidomos ne rastet e infeksionit nga *Brucella suis*, ndersa ne tipat e tjere te brucellave, granuloma eshte pa nekroze dhe ngjan me sarkoidozen.

Pergjithesisht demtimet indore nga brucellat jane te vogla, mikroskopike, por nganjehere dhe makroskopike, madje granulomat mund te pesojne kalcifikime, qe vrojtohen ne ekzaminimet radiologjike. Prekja e mushkerive shprehet me pneumoni segmentare te tipit granulomatozo destruktiv, e shoqeruar me limfadenopati hilare.

### **Leptospiroza.**

Shkaktohet nga grupi i leptospirave ku bejne pjese speciet *Leptospira interrogans* (ose *L. iktero-hemoragjike*), *L. Kanalikula*, *L. Autumnalis*, qe jane mikroorganizma me gjatesi deri 13  $\mu$ , me forme bastuni dhe qe shkaktojne semundje me ecuri klinike te lehte, por edhe te rende.

*Leptospiroza e lehte ose joikterike* (90 % e rasteve), eshte semundje febrile akute, e kufizuar, e shprehur me shenja klinike te ndryshueshme. Ne fazen filletare te semundjes, shkaktari eshte i pranishem ne gjak dhe ne likuide; ndersa ne fazen e me pasme, e quajtur imunitare, gjendet vetem ne urine. Gjate septicemise, leptospirat perhapen ne melçi, ne shpenetke, ne veshka, ne SNC, ne muskuj e ne inde te tjera, por pa krijuar reaksione qelizore. Ne fazen imunitare, zhvillohen infiltrate mononukleare, sidomos ne indet ku jane te pranishme nekrozat qelizore te lokalizuara si ne muskujt e strijuar, ne veshka, ne meninget (meningite).

*Leptospiroza ikterike*, ose leptospiroza e rende ikterohemoragjike, e emertuar semundja e Weil, nderlikohet me insuficience renale. Kjo forme ndeshet rralle, por ka ecuri e pasoja te renda, pasi ne 15 – 40 % te rasteve perfundon me vdekjen e te semureve. Shprehja klinike eshte e rende dhe bifazike, fillon me ikter nga hemoliza, me hemoragji vatrore, me kolestaze e degjenerim fokal te qelizave hepatiche, me nefrit intersticial dhe nekroze tubulare (perfundon me insuficience renale); me nekroza vatrore te muskujve te skeletit dhe me hiperplazi te pergjitheshme te sistemit retikuloendotelial.



### 10. 5. 7. Infeksionet humane nga treponemat.

Semundjet infektive nga treponemat, u shfaqen per here te pare ne Spanje pas vitit 1493, kur u sollen nga marinaret e Kristofor Kolombit, qe e moren kete infektion nga banoret indigjen te ishujve Karaibe dhe me pas, duke u rekrutuar ne ushtrite e Karlit te VIII qe luftonte ne Europe, u bene burim i perhapjes pandemike te ketyre infeksioneve veneriane. Jane te njohura tre forma patogjene treponemash qe prekin njeriun: *Treponema pallida* (shkaktari i sifilizit), *Treponema pertenue* (shkaktari i frambezise) dhe *Treponema curateum*.

Treponemat jane parazitë me virulence te dobet, qe pershtaten mire me indin bujtes, por kane infektivitet te larte, madje i transmetohen fetusit dhe vazhdojne te mbijetojne me periudha te gjata latence, qe zgjasin tere jeten, ne se individet e infektuar nuk mjekohen. Treponemat nuk prodhojne toksina dhe as enzima destruktive, ndersa demtimet zhvillohen nga pergjigjia inflamatore dhe imunitare e indeve, te shprehura me infiltrate mononukleare, modifikime proliferative vaskulare dhe me formim granulomash. Megjithe ecurine e ngadalte te semundjes, demtimet indore mund te behen destruktive, mutilante dhe vdekjeprures.

#### Sifilizi (Lues).

Eshte semundje veneriane e shkaktuar nga *T. pallida*, nje spiroketë e holle me forme spirale, me gjatesi variable nga 10 deri 13  $\mu$ , e dukeshme mikroskopikisht vetem me imprenjim argjentik dhe me imunofluoreshence. Zakonisht, treponema transmetohet me ane te aktit seksual, por semundja mund te merret dhe me kontakte intime nepermjet sekrecioneve, qe e permbajne shkaktarin, si dhe me ruge transplacentare, qe çon ne zhvillimin ne fetus te sifilizit kongenital.

Semundja e shkaktuar nga *T. Pallida*, u emertua sifiliz nga mjeku dhe poeti italian G. Frakastoro, i cili ne poemën "*Syphilidis sive morbi gallici libri tres*" (1530), tregon rastin e bariut Syphilus, qe pasi u dashurua me nje vajze shume te bukur, u prek nga semundja e re: "*sensit et a primo traxit cognomina morbus, Syphilidem que ab eolaben dixere coloni*". Emertimi lues eshte i te njejtes kohe dhe i dedikohet Paracelsit, qe e quajti "*Luxus venereus*", semundjen qe Widman e pat emertuar semundja "*franceze*". Qe ne kete kohe eshte pershkruar perhapja e infeksionit me tre rruge: *contagium vivum, hereditetum et in actus venereo*.

*Treponema pallida* ka parete te dyfishta, ku i jashtemi permban ligande specifike per shume nga membranat e qelizave bujtese, me te cilat lidhet duke çliruar proteina specifike te inflamacionit. Ky agjent krijon ndryshime negative ne pergjigjen e limfociteve te bujtesit, gjendje e provokuar nga nje faktor serik, qe i dobeson reaksionet imunitare, duke kontribuar ne latencen e gjate e kronicizimin e semundjes. Sifilizi krijon imunitet per individin e prekur dhe kur infeksioni eshte ne aktivitet, madje dy jave pas ulçeracionit fillestar, i semuri behet rezistent ndaj infeksioneve te perseritura dhe nuk formon ulçeracion te dyte.

Antigenet e spiroketes evokojne tek bujtesi dy tipe antitropash:

1. antitropat jospecifik qe rea-gojne me kardiolipinen
2. antitropat specifike kunder antigenit te vete spiroketes.

Antitropat, qe nuk i perkasin Treponemes (reaginat), identifikohen me teste serologjike, qe bazohen ne fiksimin e faktoreve te komplimentit serik, ose ne shfaqien e flokulacionit sipas Wasserman, Kahn, Kline, Hinton etj. Keto teste serologjike, ne fakt nuk zbulojne pranine e antigenit specifik te treponemes, per çka mund te rezultojne pozitive dhe ne semundje te tjera si ne mononukleoze, ne leper, ne semundjet autoimmune, ne hepatit viral etj. Aktualisht perdoret testi me antitropa antitreponema fluorescinat (FTA), i permiresuar dhe i standartizuar nepermjet adsorbimit me serum te pacientit te semure (FTA-ABS), i cili eshte nje ekzaminim, qe shpreh pozitivitet te larte.



### Dentimet e mirëfillta të sifilizit.

Jane evidencuar tre tipe dentimesh të mirëfillta të sifilizit:

- *Infiltrati sifilitik ose plazmoma e Unna*. Perbehet nga infiltrate plazmocitare dhe pak limfocite të lokalizuara perivaskulare (rreth arterioles, venules, kapilarit) Shpesh here, renditja e qelizave inflamatore krijon ngjashmeri me folikulin, me qelizat gjigande të vendosur në qender, rreth të cilave grupohen shtresa qelizash epiteloide, të rrethuara nga jashtë me një kurorë qelizash plazmocitare e limfocitare, për çka ky dentim është emërtuar dhe folikuli sifilitik.

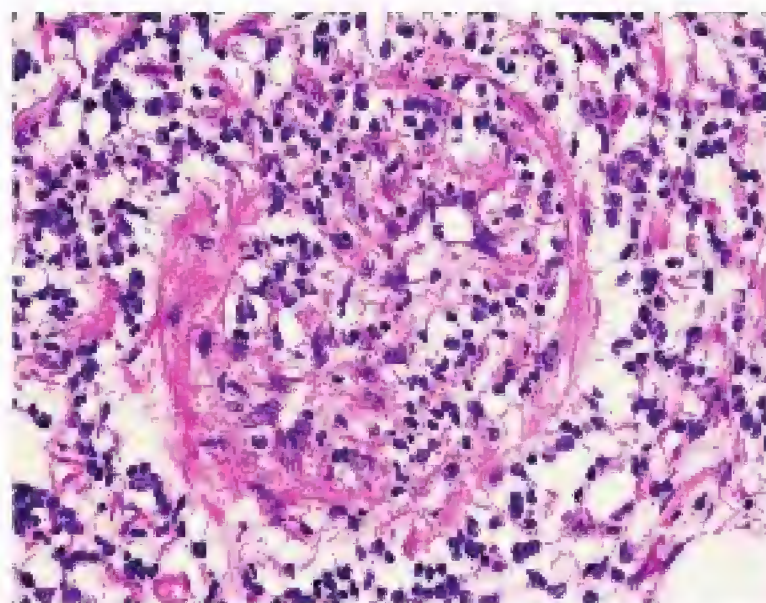


Fig. 10. 23. Vaskuliti sifilitik.

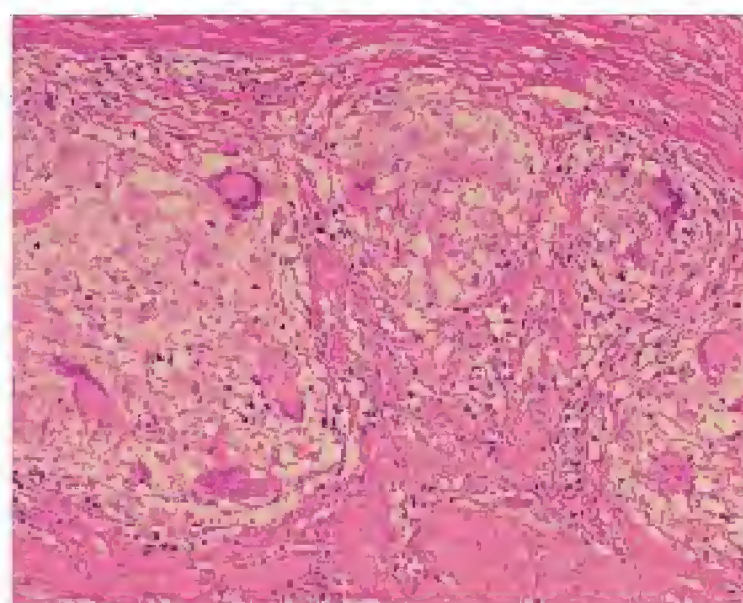


Fig. 10. 24. Granulomat e sifilisit terciar.

- *Vaskuliti sifilitik*. I perkon dentimeve të vazave të gjakut, ku proceset inflamatore interesojnë të gjitha shtresat, duke zhvilluar panvaskulitin sifilitik. Gjate reaksionit inflamator arteriet me kaliber të vogël, venulat, arteriolat e kapilaret, pesojnë edeme dhe proliferim të endotelit, që formon struktura shumë shtresore koncentrike, që e ngushtojnë, madje krijojnë bllokimin e lumenit të vazës (Fig. 10. 23). Krahas endovaskulitit obliterant, proliferojnë edhe qelizat adventiciale, që perzihen me infiltratin e dendur inflamator, kryesisht plazmocitar të vendosur perivaskular. Në qender të infiltratit shpesh shihen vatra nekroze, që perkojnë me dentimet e renda, që peson pareti vaskular.

- *Guma sifilitike*. Inflamacioni granulomatoz i sifilizit perfundon me formimin e gumes, që ka permasa nga mikroskopike (guma miliare), deri në të mëdha sa një mandarinë. Në qender të gumes ndodhet nekroza, me pamje amorfe dhe me ngjyrë të bardhë, me konsistencë të fortë, që me kalimin e kohës lengeshtohet e bëhet viskoze, e ngjashme me gomen arabike, për çka u quajt гума sifilitike.

Mikroskopikisht, në brendësi të nekrozës shihen imazhe silueta të qelizave të shkatërruara, rreth vatrës nekrotike vendoset ind i granulacionit, i përbërë nga infiltrate të dendura limfoplazmocitare, qeliza epiteloide dhe qeliza gjigande të tipit Langhans (Fig. 10. 24).

Ky formacion nodular mbështillet me struktura fibrotike, që shnderrohen në sklerohialine, duke i dhënë konsistencë të fortë granulomes. Shpesh here dukuritë fibrosklerotike përfshijnë së bashku disa гума, kështu që skleroza sifilitike bëhet e çrregullt, e shpërndarë, aq sa e deformon organin ku zhvillohet, si ndodh me sklerozën sifilitike të mëlsesë.

### Fazat kliniko-morfologjike të sifilizit.

Sëmundja e sifilizit kalon në disa faza, që përfaqësojnë ecure të saj natyrale:

- *Faza paresore*. Pas një inkubacioni që zgjat 10 – 90 ditë, në vendin e depërtimit të treponemes, shfaqet sifiloma e quajtur dhe shankeri i fortë, që shpesh ulçerohet (ulcus durum) dhe shoqërohet me limfadenit rajonal të padhimbshëm (në teresi këto komponente përbejnë kompleksin paresor sifilitik).



- *Faza dytesore*. Manifestohet me shfaqien e nje erupsioni kutan, qe shpesh eshte i lokalizuar e mund te persistoje gjate, por dhe mund te çduket spontanisht pas 4 – 12 javesh. Kjo faze pasohet nga nje latence e gjate, e konsideruar si periudhe permiresimi, qe mund te zgjase me vite, madje me dekada dhe ne fund te saj, shfaqen shenjat e sifilizit terciar.

- *Faza terciare*. Shprehet ne tre forma: a. demtime te lokalizuara te karakterit destruktiv (guma), qe interesojne disa organe (melçine, kockat, testikujt, lekuren etj); b. demtimi i sistemit kardiovaskular; c. prekja e sistemit nervor qendror.

Shume te semure muk kane demtime terciare, madje 1/3 arrijne te sherohen spontanisht me regresion te plote dhe me eliminim te anomalive serike.

Ne varesi te aktivitetit imunitar te organizmit, semundja e sifilizit manifestohet ne disa variante kliniko-morfologjike, qe po i trajtojmë ne vazhdim.

#### ***Sifilizi paresor i fituar.***

Ne fazen fillestare, ne lekure shfaqet sifiloma, madje me shpesh ne mukozat e organeve genitale te jashteme (ne glans e prepucium te meshkujt dhe ne vulve, ne vagine dhe ne qafen e mitres per femrat). Ne rreth 10 % te rasteve sifiloma ka lokalizim ekstragenital dhe preferon buzet, rajonin oro-laringeal, lekuren e gish-tave dhe rajonin anorektal.

*Sifiloma* shfaqet si nje puçer e vetme, e ngritur mbi relief, me ngjyre te kuqe, me konsistence te forte, e padhimbeshune (shanker durum). Me pas, pjesa qendrore gerryhet e formon nje defekt ulçeros siperfaqesor ne lekure, ose ne mukoze, me paretet te forta (ulcus durum), por qe mund te depertoje ne thellesi te dermes ose te mukozes. Ne rast se ne kete defekt mbivendoset nje infeksion bakterial banal dytesor, atehere zhvillohet eksudati purulent, qe e mbulon kraterin e ulçeracionit. Dukurite inflamatore te sifilomes perhapen nepermjet vazave limfatike dhe arrijne limfonodujt rajonal, qe zmadhohen e fortesohen, duke formuar *limfadenitin bubonik sifilitik*. Sifiloma, limfagoiti dhe limfadeniti, perbejne se bashku kompleksin paresor sifilitik.

Mikroskopikisht, sifiloma ndertohet nga infiltrate mononukleare, kryesisht plasmocite, makrofage, limfocite te shperndare ne inde dhe nga panvaskuliti me fenomene te shprehura te endovaskulitit obliterant. Me kalimin e kohes, ne vatren inflamatore proliferojne fibroblastet, qe e shnderrojne sifilomen ne nje cikatrice ne trajte ylli. Sifilizi primar vazhdon rreth 4 – 6 jave dhe gjate kesaj kohe reaksionet serodijagnostike rezultojne negative. Ne agoaspirate nga limfonodi dhe ne eksudatin inflamator, shihen treponemat, qe behen te dukshme ne imprenjimim me kripra argjendi.

#### ***Sifilizi dytesor.***

Fillon disa jave pas sherimit te shankerit paresor dhe vazhdon me vite, me kriza perkeqesimi, qe pasohen me periudha qetesie. Sifilizi dytesor eshte shprehje e ndjeshmerise se larte te organizmit ndaj treponemes, çka manifestohet me perhapjen e proçeseve inflamatore, me demtime difuze makulopapuloze ne te gjithë trupin, perfshi mukozen e gojes, lekuren e pellembeve te duarve dhe te tabanit te kembeve. Demtimet jane te karakterit eksudativ, te emertuara sifilide, te cilat permbajne treponemat. Shpesh erupsioni sifilitik ka forme makulare, me ngjyre te kuqe-kafe, me permasa nen 5 mm, ndersa ne raste te tjera mbizoterojne demtimet folikulare, pustuloze e deskuamative dhe me rralle shfaqen fshikat buloze, qe pesojne ulçerime. Ne organet genitale (penis e vulva), demtimet jane te lokalizuara, ku marrin pamjen pllake te sheshte te ngritur mbi relief, me madhesi 2 – 3 cm, me ngjyre te kuqe ne kafe, qe emertohet kondiloma *latum* (plane, e sheshte), e cila duhet diferencuar nga kondiloma *acuminata*, e shkaktuar nga virusi i papillomes humane.



Mikroskopikisht, reaksioni inflamator në vatrën e lekures e në mukozë, përmban infiltrate plazmocitare dhe me pak limfocite, të përqendruara perivaskulare, të shoqëruara me fenomene endoarteriti obliterant. Në këto territore të lënduara, epiderma pëson dukuri hiperkeratoze dhe parakeratoze. Këto demtime nuk janë patognomonike për sifilizin, por vlerësimi në teresi i pranisë të erupsioneve difuze, limfadenopatia e gjeneralizuar dhe pozitiviteti i reaksioneve serodiagnostike (STS), ndihmojnë në diagnozë. Mjekimi korrekt i sifilizit dytesor, e ndërpret zhvillimin e sifilizit terciar.

### ***Sifilizi terciar.***

Emërtohet sifilizi gumoz, ose sifilizi visceral, që është faza e fundit e sëmundjes së sifilizit, i shfaqur disa vjet pas sifilizit dytesor dhe i shprehur me imunitet relativ. Demtimet janë të kufizuara, në formë gumash solitare, ose në formën e inflamacioneve intersticiales kronike në organet e brendshme, ku më shpesh prekin sistemin kardiovaskular (80 – 85 % e rasteve) dhe vetëm në 5 – 10 % të rasteve, preket sistemi nervor qendror.

- *Sifilizi i sistemit kardiovaskular.* Inflamacioni sifilitik intereson kryesisht pjesën ngjytese dhe harkun e aortës, duke krijuar të quajturin *aortitis syphilitica*, që shfaqet 10-30 vjet pas infeksionit fillestar. Demtimet fillojnë në adventicë dhe depertojnë në thellesi, nëpërmjet vaza vrorum të parët të aortës dhe në vazhdim përhapen, duke përfshirë të gjitha shtresat, sidomos tunica media (mezaortiti sifilitik), ku janë intensive, atë sa shkatërrojnë fibrat elastike e muskulare, çka çon në ulje të rezistencës, në dobësim dhe në zgjerim të parët të aortës, që formon aneurizma. Intima në këtë segment të aortës është e hollë, e rrudhur, në trajtën e palosjeve të ndërthurura, që ngjajnë me levoren e drurit të pishës.

Mikroskopikisht, kompleksi i dukurive inflamatore përmban infiltrate plazmocitesh, limfocite, pak makrofage, qeliza gjigande e fibroblaste të vendosur në adventicë, rreth vaza vrorum, në media dhe në intimën e aortës. Në qendër të këtyre infiltrateve formohen nekroza, që më pas mbushen me ind fibrosklerotik. Aneurizma e aortës mund të çahet e të krijojë hemoragji vdekjeprurëse. Demtimet sifilitike të aortës kur zbresin, lendojnë dhe valvulat semilunare të aortës, që trashen e më pas pesojnë modifikime sklerohialine dhe shkurtohen, duke shkaktuar insuficiencë valvulare. Këto demtime prekin e ngushtojnë edhe hyrjet e arterieve koronare, duke shkaktuar insuficiencë të koronareve dhe infarkte miokardi.

- *Sifilizi i sistemit nervor.* Është manifestim i vonshëm i sifilizit terciar, i quajtur *metasifiliz*, që vite më parë ka qenë i shpeshtë, atë sa përbente 50 % të rasteve të vdekjeve, por në dekadat e fundit rastisja e neurosifilizit ndeshet gjithnjë e më rrallë. Përgjithësisht, sifilizi prek të gjitha formacionet e sistemit nervor qendror, ku zhvillon një kompleks demtimesh, që shkojnë nga të izoluarat, në ato të kombinuara si leptomeningite, meningoencefalite, meningomielite.

Sifilizi, në materien trunore formon gumat sifilitike, arterite sifilitike intracerebrale. Manifestimet tipike klinike të sifilizit të SNC janë *paraliza progresive e gjeneralizuar* (PPG), *tabes dorsalis* dhe *neuritet sifilitike*.

### ***Sifilizi i kongenital.***

Përfaqëson infeksionin sifilitik të fetusit në periudhën intrauterine, që i merr treponemat me rrugë transplacentare nga nëna, që është e sëmurë me sifiliz sekondar. Treponemat nuk e invadojnë placentën deri në fund të muajit të pestë të shtatzanisë, kështu që sifilizi kongenital është shkak i rrallë i aborteve të hershëm, por bëhet shkak i aborteve të vonshëm, i lindjes të fëmijes së vdekur, i vdekjes të foshnjës pas lindjes, ose mund të persistojë si infeksion latent e të shfaqet vonë në moshën femnore dhe në moshën adulte.



Ne varesi te kohes se shfaqies dallohen: a. sifilizi kongjenital i hershem perinatal dhe infantil dhe b. sifilizi i vonshem.

- *Sifilizi perinatal dhe infantil*, shprehet me demtime ne lekure, ne mukozat dhe ne kocka. Ne lekure shfaqen erupsione difuze, te tipit makulopapuloz, qe perkojne me ato qe zhvillohen ne fazen dytesore te sifilizit te fituar dhe qe shoqerohen me deskuamim epidermal te shtrire, sidomos ne pellembet e duarve, ne tabanin e kembeve, rreth gojes dhe rreth anusit.

Ne sistemin kockor, sifilizi kongjenital shkakton demtime te ndryshme si osteokondrite te gjeneralizuara, periostite dhe endokondrite. Osteokondriti krijon destruksion dhe kolaps te vomerit te hundes, qe shprehet me nje deformim karakteristik te bazes, qe merr formen e shales se kalit. Periostiti, prek kockat e gjata sidomos tibian anteriore, qe deformohet ne trajte harku per cka eshte emertuar tibia ne forme jatagani. Endokondriti eshte demtim i gjeneralizuar i shprehur me crrregullime ne zhvillimin endokondrial te kockave, qe ne aspektin histopatologjik paraqitet me zgjerim te epifizës nga zhvillimi i indit te gramulacionit, qe eshte i pasur me oseteoklaste, qe rritet ne menyre te crrregullt duke prishur osteogenezen endokondriale, ndersa ne metafize zevendesohet me ind kartilaginoz ne vatra te izoluara, qe çon ne shkeputjen e epifizës. Indi kartilaginoz penetrohet ne menyre te crrregullt nga indi vaskular, qe prish proçeset e kalçifikimit te shtyllave kartilaginoze epifizare, te cilat trashen e deformohen duke e nderprere ne pika te shumta kontinuitetin e pllakave kockore, cka ndikojne ne shfaqien e frakturave.

Gjate sifilizit kongjenital preken dhe organe te tjera te brendeshme si, mushkerite ku zhvillohet pneumonia interstiziale sifilitike, si dhe fibroza intersticiale difuze. Ne femijet e lindur vdekur, mushkerite jane te zbehta dhe te pa ajrosura, cka i sugjeroj klasiket ta emertojne *pneumonia e bardhe*. Melçia eshte nder organet qe preket me rende, sidomos nga fibroza intersticiale difuze (perilobulare), qe deperton lobujt hepatic duke i izoluar qelizat trabekulare ne fole te vogla, te infiltruara nga leukocyte dhe te shoqeruara me demtime vaskulare tipike per sifilizin. Ne format e vjetra, fibroza dhe demtimet parenkimale perfundojne ne cirroze hepatike, ku fibroskleroza e zhvilluar ne trajte shiritash te gjere e te crrregullt, e ndane melçine ne lobe, per cka eshte quajtur *hepar lobatum syphiliticum*. Prania e gumave ne melçi eshte fenomen i rralle.

***Sifilizi tardiv*** (i vonshem).

Demtimet ne kete forme jane te ngjashme me ato te sifilizit terciar dhe shprehen me keratit intersticial, periostite (tibia si jatagan), osteokondrite te kockave te hundes (hunda shalë). Ne dallim nga sifilizi i fituar, demtimet e sistemit kardiovaskular jane te rralla. Mund te preket SNC, sidomos nervi statoakustik, qe çon ne ulje te degjimit. Nder demtimet tipike eshte crrregullimi i formimit te dhembëve i shkaktuar nga infektimi nga ana e treponemave gjate zhvillimit te tyre. Dhembet inciziv jane me te vegjel se ne norme, kane forme te holle dhe ngjajne me farat e kungullit, ndersa nga prishja e proçeseve te zmaltimit, behen te crrregullt ne anet e lira, qe jane emertuar dhembet e Hutchinson. Ky kompleks demtimesh i perfaqesuar nga keratiti intersticial, nga dhembet e Hutchinson dhe nga demtimi i nervit te VIII kranial, qe çon ne shurdhim, perkufizojne triaden klasike te sifilizit kongjenital te vonshem.

#### 10. 5. 8. Infeksionet nga mykobakteriet.

Mykobakteriet, jane nje grup mikroorganizmash patogene infektues per kafshet dhe njerium, te cilat karakterizohen nga shumfishimi i ngadalte, rritja intra-qelizore fakultative, aftesite infektuese relative dhe cilesia te persistojne ne forma latente ne inde, ku veprojne si agjenta patogen, duke krijuar demtime destru-



ktive kronike. Mikobakteriet janë acido rezistente, sepse përmbajnë në strukturën e kapsulës fosfoglikolipide, fosfolipide dhe dyllra.

Krahas bacileve të tuberkulozit e të lepres, të njohur si agjentet më të shpeshtë infektues, ekzistojnë dhe 30 specie të tjera patogjene për njeriun, që janë përkufizuar si grupi i mykobakterieve atipike.

#### **Lepra (semundja e Hansen).**

Lepra është sëmundje infektive kronike, e shkaktuar nga *Mycobacterium leprae* (bacili Hansen), që prek kryesisht lekuren dhe nervat periferie, ku zhvillon dëmtime me progresion të ngadalte. Lepra është ndër sëmundjet më të lashta të njerezimit dhe aktualisht më përhapje endemike në zonat tropikale, por që ka shtrirje në të gjithë botën, me rreth 15 milion të sëmurë. Pacientet me leprë, si në antikitet dhe në ditët e sotme, janë të refuzuar mizorisht nga shoqëria, që i ka izoluar në qendra kurative të detyrueshme të quajtura leprozare. Në dekadat e fundit, rezultatet e suksesshme në trajtimin farmakologjik të kësaj sëmundjeje, kanë filluar ta shëmbi këtë lloj ostracizmi.

Mykobakteri i lepres, është mikroorganizëm intraqelizor i detyrueshëm, acido-rezistent, që rritet në mënyrë optimale në temperaturën 36° C. Asnjë nga përberësit struktural të bacilit nuk ka aftësi toksike, por disa glikolipide dhe glikoproteina krijojnë hipersensibilitetet të vonuar, që verifikohet me reaksionin kutan të lepromines (pas 48 orë - reaksioni i Fernandez dhe pas 3-4 javë testi i Mitsuda). Mykobakteri i lepres nxit imunitetin qelizor, madje asnjë sëmundje nuk tregon një lidhje kaq të ngushtë me reaksionit të limfociteve T dhe ecure klinike, se sa kjo, që verifikohet në format polare të lepres. Përgjigjia e limfociteve T-helper ndaj mykobakterit të lepres, përcakton tipin e sëmundjes, që mund të jetë lepra tuberkuloide ose lepra lepromatoze.

Të sëmurët me L. tuberkuloide kanë përgjigjie të limfociteve TH-1 me prodhim të IL-12 dhe të INF- $\gamma$ , që është faktori kryesor në përgjigjinë makrofagale. IL-12, e prodhuar nga qelizat prezantuese të antigenit, luan rol të rëndësishëm në genezën e limfociteve TH-1. Nivëlet e ulëta të IL-12 ose mungesa e përgjigjies të limfociteve T ndaj kësaj citokine, çon në reduktimin e përgjigjies të qelizave TH-1, që përfundon me zhvillimin e lepres lepromatoze. Për të sëmurët me lepra lepromatoze kemi defekt në përgjigjinë e qelizave T, ose mbizotërim të përgjigjies TH-2, me pasojë formimin e IL-4, IL-5 dhe IL-10, që shprehen me aktivizimin e makrofageve, si përgjigjie ndaj mykobakterieve të lepres.

Në disa forma të lepres, nderhyjnë dhe limfocite të tjera që prezantojnë receptoret  $\gamma/\delta$ , të cilët infiltrojnë dëmtimet duke prodhuar INF- $\gamma$  në të sëmurët me lepra tuberkuloide. Në disa raste prodhohen antitrupa të drejtuar kundër antigeneve të mykobakterit të lepres, por çuditërisht, këto antitrupa nuk janë mbrojtës, por formojnë imunokomplekse me antigenet e lira, që nderlikohen me krijimin e eritemes nodose, të vaskuliteve e të glomerulonefriteve.

Janë disa forma klinikomorfologjike të lepres: lepra lepromatoze (LL), lepra tuberkuloide (TT), lepra lepromatoze borderline (LLB), lepra tuberkuloide borderline (TTB) dhe lepra indeterminata (LI).

**Lepra lepromatoze.** Është forma më e shpeshtë e sëmundjes. Mykobakteriet, pasi hyjnë nëpërmjet lekures, ose të mukozave të vijave të sipërme respiratore, zhvillojnë bakteremi, që shpesh persiston gjatë tërë ecurisë së sëmundjes. Më pas bacilet lokalizohen në lekure, në nervat periferik, në pjesën e përshme të syrit, në vijat respiratore (nën laring), në testikuj etj. Bacili i lepres nxit reaksione inflamatorë produktive, të shprehura me infiltrim e agregim të makrofageve (histiocite), që mbushen me bacile të vendosura në trajtë stivash në citoplazëm, që ka vakuola lipidike, që krijojnë pamje shkume (qelizat leproze të Virchow).



Mikroskopikisht shihen infiltrate histiocitësh të vendosur rreth vazave të gjakut, rreth nervave e anekseve të lekures (Fig. 10. 25), që ndahen nga epiderma nga një zonë e "lire" e pa demtuar. Keto demtime indore manifestohen në lekure me makula, papula ose noduj (leproma), të shpërndara në fytyrë, në veshët, në gjunjët e në qafë, ku zakonisht janë simetrike. Me ecure e sëmundjes, demtimet proliferative mund të konfluojnë mes tyre, duke formuar konglomerate nodulare, që kur ndodhen në fytyrë, krijojnë një deformim që është emërtuar "fytyra e luanit". Demtimet në hundë, shpesh krijojnë inflamacion persistent, që çon në kolaps të kurrizit të hundës, ose çpuarje e septit, si dhe në formim eksudati me përmbajtje bacilësh. Kur preken nervat periferik sidomos ai ulnar dhe peronal, ndodh humbja e ndjeshmërisë së lekures dhe shfaqia e demtimeve trofike të duarve dhe të këmbëve. Shpesh inflamacioni leproz prek testikujt, ku shkakton shkaterimin e tubujve seminifere, me pasoje sterilitetin.

L.L shprehet me mungesë të përgjigjes imunitare të mediatuar nga qelizat T, kështu që makrofaget, që i kanë gëlltitur bacilet, janë të pafta t'i shkaterrojnë. Kjo gjendje bën që testi i lepromines të rezultoj negativ në keta të sëmurë, ndër kohë që depozitimi intensiv intraqelizor i mykobakterieve e bën L.L ngjitesë.

Te sëmuret me L.L kanë shpesh hipergamaglobulinemi poliklonale, por keto antitrupa nuk ofrojnë mbrojtje ndaj bacileve. Formimi i komplekseve imune shkakton eritemen nodoze të lepres (ENL), e cila përfaqëson një reaksion të rrezikshëm për jetën e pacientit. Eritem nodoze shoqërohet me vaskulite, me artralgi, me ethe dhe me glomerulonefrite.

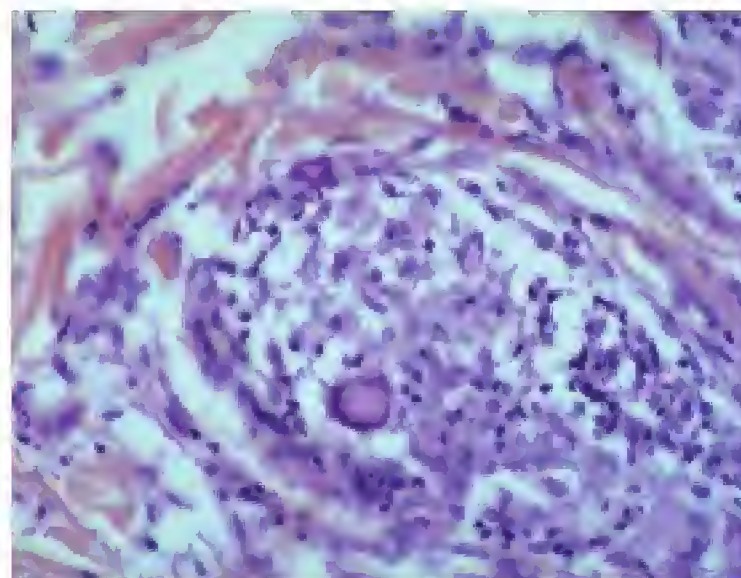
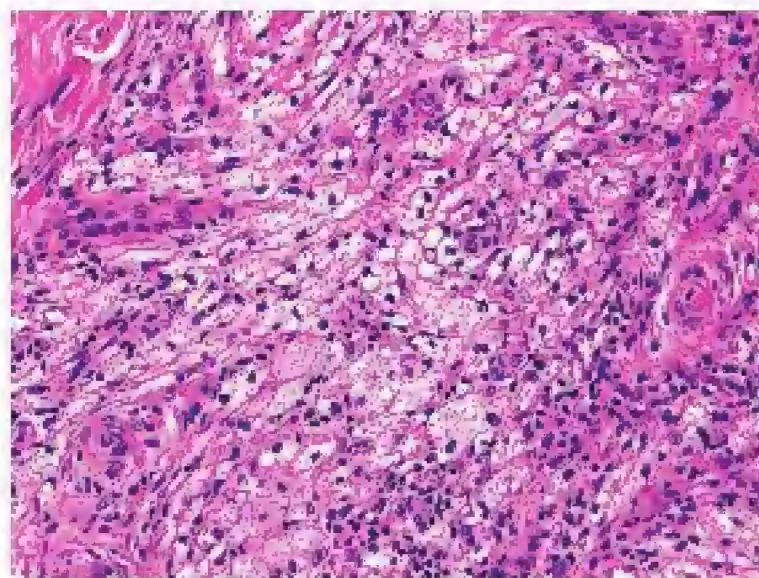


Fig. 10. 25. Granuloma e lepres lepromatoze

10. 26. Granuloma e lepres tuberkuloide

**Lepra tuberkuloide.** Te sëmuret me LT i përgjigjen mykobakterit të lepres me një reaksion imunitar të ndermjetesuar nga limfocitet T, që pasi sensibilizohen agregohen lokalisht, duke aktivizuar makrofaget (histiocitet), të cilët nuk kanë bacile të lepres, çka e bën këtë formë jo ngjitesë. Grumbullimi i makrofageve shoqërohet me prani të qelizave gjigande multinukleare e formimin e granulomes tuberkuloide (Fig. 10. 26), që arrijnë deri në epidermë. Testi kutan me leprominen rezulton gjithmonë pozitiv (pas 48 orësh).

Granulomat e lepres tuberkuloide, shfaqen në lekure në trajtë makulash, fillimisht eritematoze, të cilat duke u rritur marrin formë të çrregullta, të hiperpigmentuara. Keto demtime janë të rralla dhe josimetrike. Prekja e nervave ulnar e peronal, shprehen me humbje të ndjeshmërisë dhe me atrofi, që dominojnë këtë formë të lepres. Kur keto demtime avancojnë, shfaqen anestezia e lekures, kontrakturat muskulare, paralizat dhe autoamputacioni i gishtrinjëve të duarve e të këmbëve. Prekja e nervit facial shkakton paralizë të palpebrave, keratitë e ulçeri-



me te kornes. Zonat me demtime trofike jane teper te ndjeshme nga traumat, qe shkaktojne ulçera te padhimbeshme ne lekure.

***Lepra indeterminata.*** Eshte forme e veçante e sëmundjes, ku demtimet morfologjike dhe shprehja klinike jane te papercaktuara, pra jane jo specifike, per çka e veshtiresojne diagnozen. Ne ekzaminim mikroskopik shihen infiltrate te pakta limfocitare dhe makrofage te rralle, te vendosura perivaskulare, ose rreth anekseve e nervave. Ky infiltrat qelizore i reduktuar, mendohet se perfaqeson fazen fillestare te lepres, çka orienton, qe i semuri te mbahet nen kontroll nepermjet biopsive te perseritura, per te vleresuar ecurine, ne se do te evoluoj ne lepra lepromatoze apo tuberkuloide.

***Lepra borderline,*** jane forma klinikomorfologjike me demtime te ndermjetme, apo kufitare, qe mund te priren drejt zhvillimit te formes lepromatoze (LLB) ose te formes tuberkuloide (TTB). Kur testit te lepromines i shtohet dhe gjykimi histopatologjik i biopsise, atehere ndihmon ne vleresimin e formes e stadit te ecurise se sëmundjes.

### **Tuberkulozi.**

Eshte sëmundje ngjitese, me ecuri akute ose kronike, e shkaktuar nga grupi i mykobakterieve te tuberkulozit, qe kryesisht prekin mushkerite, por dhe organe te tjera. Ndermjet tipave te ndryshem te bacilit, dy prej tyre *Mycobacterium Tuberculosis Hominis* dhe *M. Tuberculosis Bovis*, jane shkaktare te sëmundjes se tuberkulozit, ndersa *Mycobacterium Avis intracellulare*, *M. Mycobacterium Kansasii*, *M. Marinum*, *M. Ulcerans*, *M. Fortuitum* etj, ose te ashtuquajturit mykobakteret atipike, dallohen nga dy te parat, si per shperndarjen ashtu dhe per patogenitetin e veçante, qe shprehin ne kafshet e ne menyre atipike te njeriu.

Edhe pse eshte sëmundje e kurueshme e pothuajse e parandalushme, tuberkulozi mbetet ende nder infeksionet bakteriale me perhapje endemike ne bote, i shprehur me rreth 10 milion raste te reja te regjistruara ne nje vit dhe me rreth 1,7 milion vdekje ne vit.

Infektimi ndodh ne rruge ajrore, ne kontaktin direkt e te zgjatur me te semure me truberkuloz, por mikobakteriet mund te penetrojne dhe nepermjet konjunktivave dhe lekures se lenduar. Ndermjet mikobakterieve te tuberkulozit, tipi bovin i transmetohet njeriut me qumeshtin e kafsheve te semura, duke provokuar demtime primare ne traktin gastrointestinal. Rritja e nivelit te kontrollit veterinar ne gjedhe, pasterizimi i qumeshtit dhe vaksinimi masiv i popullates kunder tuberkulozit, e kane ulur incidencen e pothuajse e kane çrrenjosur kete sëmundjeje ne disa vende, por ne shume zona, qe nuk i kane te organizuara ne nivel shkencor keto masa mbrojtese, ekzistojne forma te TBC ekstrapulmonar te shkaktuara shpesh nga bacili bovin ose nga shtame umane te veçanta.

Infeksioni nga *M. tuberculosis* zhvillon hipersensibilitet te vonuar, qe verifikohet me proven e tuberkulines (Mantoux). Ne nje periudhe kohe 2 – 4 jave pas infeksionit, injektimi intradermik i derivateve proteinike te purifikuara te nxjerra nga *M. tuberculosis* (PPD), shkakton shfaqien e nje nyje, qe behet me e dukeshme pas 48 – 72 oresh. Reaksioni pozitiv i testit te tuberkulines tregon hipersensibilitet qeliza-mediat nga antigenet tuberkular, por nuk jep informacion per te diferencuar ne se eshte infeksion tuberkular apo sëmundja e tuberkulozit.

***Incidenca.*** Tuberkulozi konsiderohet nje nder sëmundjet infektive me te perhapura, megjithate incidenca reale nuk mund te vleresohet, per rrethanat e veçanta qe karakterizojne epidemiologjine e saj:

- vetem nje pjese e individeve te infektuar me mikobakteriet e tuberkulozit e zhvillojne klinikisht sëmundjen, ndersa pjesa me e madhe paraqesin nje infeksion asimptomatik dhe pse rezultojne pozitiv ne proven e tuberkulines.



- personat e infektuar nga mikobakteriet e tuberkulozit dhe pse janë asimptomatike, rrezikohen të zhvillojnë sëmundjen në formën aktive.

- incidenca e sëmundjes së tuberkulozit, madje dhe në vendet e zhvilluara, është gjithmone nën vlerat reale dhe ndryshon nga viti në vit, pasi është në varesi të raportit ndërmjet rasteve pozitive me tuberkulinën dhe rasteve aktive.

Në USA, nga viti 1993 e në vazhdim, është ulur numri i rasteve me tuberkuloz dhe aktualisht diagnostikohen 16 000 raste reja në vit, nga të cilët 45 % janë imigrante. Në Shqipëri, në dekadat e fundit, incidenca e tuberkulozit raportohet nga 170 në 250 raste ndër 100 000 banorë me formë aktive, por me numër më të madh rastesh me pozitivitet të lartë të provës së tuberkulines. Në disa zona gjeografike, incidenca e kësaj sëmundjeje arrinë deri 450 raste për 100 000 banorë (Swaziland, Makao).

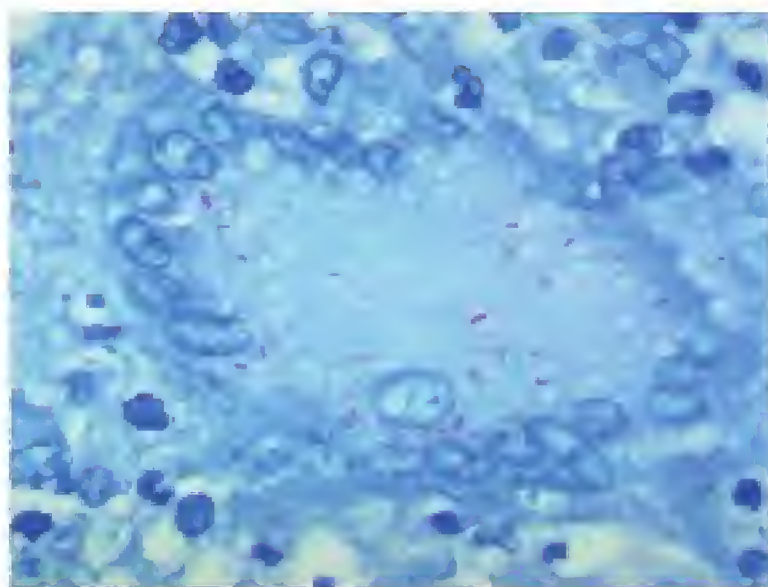


Fig. 11. 27. Bacilet e Koch në brendësi të qelizës gjigande multinukleare të Langhans.

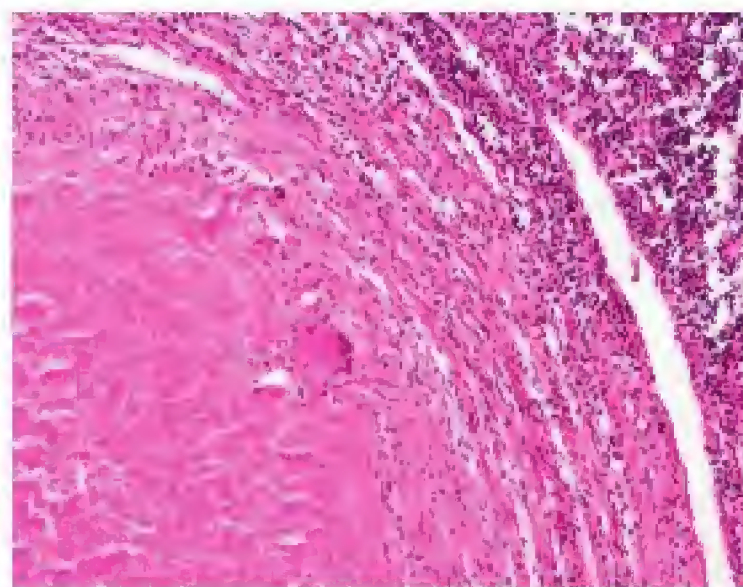


Fig. 10. 28. Granuloma tuberkulare me nekrozë kazozë dhe kurorën epiteloide e limfocitare.

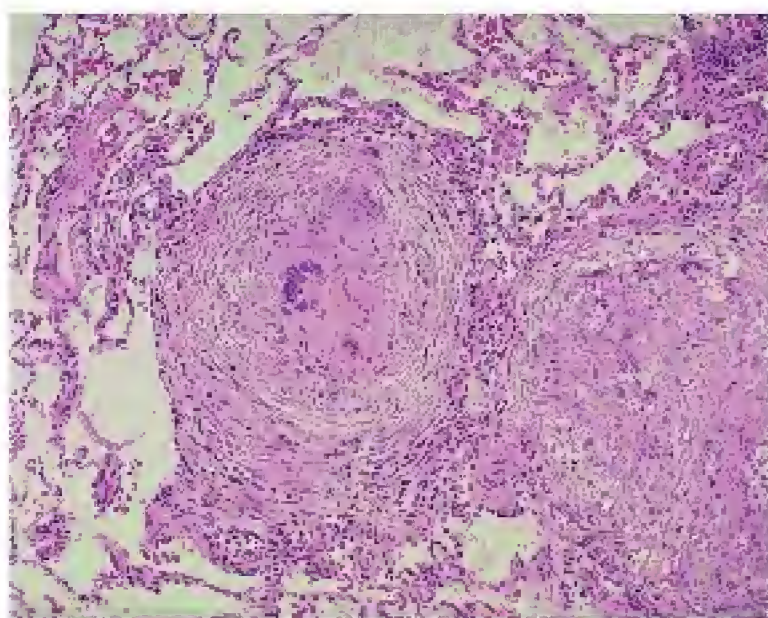


Fig. 10. 29. Granuloma tuberkulare në mushkëri.

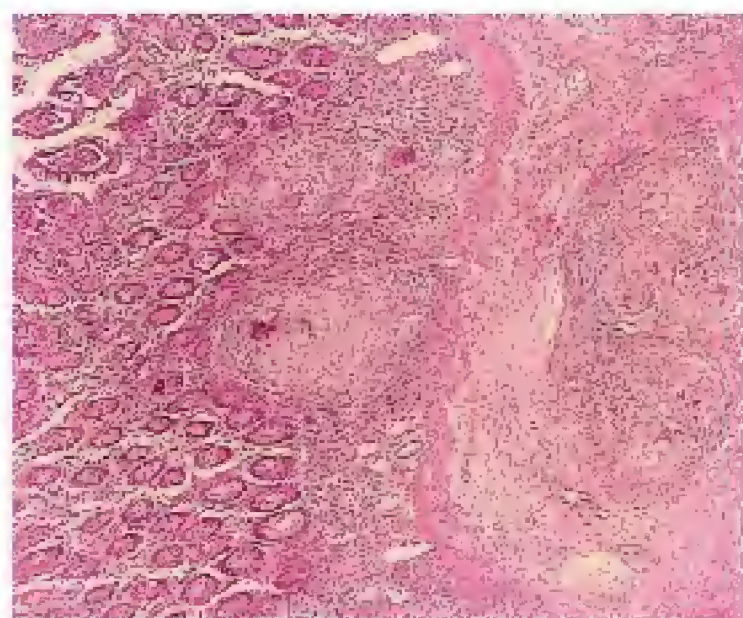


Fig. 11. 30. Granuloma tuberkulare në zorrë.

Fizionomia e tuberkulozit ka ndryshuar në mënyrë të dukshme në dekadat e fundit, ndonëse shumë elemente epidemiologjike janë pothuajse të njëjta si p.sh preken me shumë individë meshkuj se sa femra, preken më shpesh të sëmurë që vuajnë AIDS, nga diabeti i sheqerit, alkolistet kronikë, individë të kequshqyer, subjektë me defekte kongjenitale të zemrës, me sëmundje kronike të mushkërive, me patologji dobësuese e imunosupresive, si dhe janë më të rrezikuar të infektohen personeli mjekësor, që punon në qendrat diagnostike dhe kurative të kësaj sëmundjeje. Shpërndarja e tuberkulozit sipas grup moshave ka pësuar modifikime dhe aktualisht rezulton se është rritur incidenca e rasteve me tuberkulina pozitive në adultët mbi 20 vjeç, ndërkohë që është ulur incidenca në grup moshat



50 – 60 vjeçare, në femijë dhe në adultet nën 20 vjeç, ku këta të fundit përfaqesojnë vetëm 5 % të rasteve.

Keto modifikime kliniko-epidemiologjike, kanë ndikuar që vdekshmëria nga tuberkulozi të pesoje zhvendosje kryesisht në moshat e kaluara, që vuajnë nga dëmtimet kronike të kësaj sëmundjeje, që e kanë marrë që në rinë.

**Shkakësia.** Shkaktari i parë i sëmundjes është *Mycobacterium Tuberculosis Hominis*, një bacil i hollë, intesisht granular, i gjatë 4  $\mu$ , aerob i detyrueshëm, acido rezistent, i dukshëm në ngjyrimet me Ziehl – Neelsen (Fig. 10. 27), ose me ngjyruës fluoreshent, që ndihmojnë në individualizimin e bacileve në peshtymenë e të semurëve, si dhe në sedimente, në eksudate e në biopsite indore.

Bacili i tuberkulozit, me që është aerob i detyrueshëm, prosperon në mjedise me presion parcial të oksigjenit në vlera 140 mm/Hg, çka shpjegon dhe prirjen të preki zonat subapikale të mushkekrive, ku presioni parcial i oksigjenit arrinë 130 mm/Hg, ndërkohë që prania e bacilit reduktohet në zonat nekrotike e fibrosklerotike, ku mungon oksigjenimi. Mykobakteri reziston për muaj në peshtymenë e lengeshmë e më gjatë në peshtymenë e thatë në ambient, qëndron në forme latente në brendësi të lezioneve të vjetra fibrosklerotike të indeve, në nekrozat dhe në vatrën e kalcifikuar, ku ruan aftësinë për t'u riaktivizuar në rrethana të favorshme. Nder tipat e ndryshëm të bacilit të Koch, dy prej tyre *M. Tuberculosis Hominis* dhe *M. Tuberculosis Bovis*, janë shkaktarët kryesorë të sëmundjes së tuberkulozit, ndërsa *M. Avis* intraqelizore, *M. Kansasii*, *M. Marimum*, *M. Ulcerans*, *M. Fortuitum*, që përbejnë grupin e mykobakterie atipike, dallohen nga të parët për patogjenitetin e veçantë të shprehur kryesisht në kafshë dhe në mënyrë atipike të njeriut.

**Patogjeneza.** Veprimi patogen dhe virulenca e bacilit të tuberkulozit, janë të ndërlidhura me elemente ndërtimore të kapsulës së tij, të cilët janë përgjegjës për genezen e dëmtimeve indore ashtu dhe për reaksionet e hipersensibilitetit (tipi IV), për imunitetin dhe reaksionet mbrojtëse të organizmit.

Mykobakteriet e TBC nuk prodhojnë asnjë lloj endotoksine, ose ekzotoksine dhe as enzima litike, por në sipërfaqen e tij janë identifikuar një seri antigenesh (rreth 30). Mykobakteri i tuberkulozit deperton në makrofaget nëpërmjet endocitozës të ndërmjetësuar nga receptore të ndryshëm makrofagal si p.sh. receptori për manozën që lidh lipoarabinomantin, që është një glikolipid i parët të mykobakterit, ndërsa receptoret për faktorët e komplementit lidhin mykobakteriet e opsonizuar. Kapsula përmban disa komplekse mikosidike (lipide e karbohidrate të lidhura mes tyre në mënyrë kovalente), një ndër të cilët është emërtuar faktori kordal, që ka veti t'i lidhë bacilet në vargje. Nëse hiqet faktori kordal nga bacilet, atëherë ato humbin virulencën. Ky faktor përmban dhe një glikolipid sulfuror, që është në gjendje të parandalojë fuzionimin e fagozomeve me lizozomet, duke favorizuar mbijetesën intraqelizore të bacilit, sidomos brenda makrofageve. Ky proces është aktiv nëse mykobakteriet janë të gjalla, ndërsa kur vdesin bëhet inaktiv.

Mykobakteri i tuberkulozit vepron me mekanizma të ndryshëm për të frenuar krijimin e fagolizozomit, përfshi frenimin e sinjaleve të  $Ca^{++}$  dhe bllokimin e proteinave, që realizojnë shkrirjen e fagosomit me lisosomin. Kësisoj, në fazën fillestare të tuberkulozit paresor (< 3 javë) në individë të pa sensibilizuar, ndodh proliferimi i bacilit në makrofaget alveolar dhe në hapsirat e ajrosura të mushkekrive, të pasuara me bakteremi dhe shpërndarje në zona të tjera.

Një komponent tjetër struktural i kapsulës bacilare është acidi ftioik, i cili shpreh veprim të fuqishëm destruktiv, duke u bërë përgjegjës në zhvillimin e nekrozës koagulative në inde. Fosfolipidet kapsulare nxisin proliferim të qelizave



ve epiteloide ne vatren inflamatore, kurse perberesi dyllor i tipit D (glikolipidik) nxit formimin e qelizave gjigande multinukleare.

Disa perberes kapsular, perfshi dyllrat e muramildipeptidin (ky i fundit eshte hidrosolubel), kur injektohen se bashku me proteinat tuberkulare, nxisin reaksion hipersensibiliteti te forte ndaj tuberkulines. Shfaqia e ketij hipersensibiliteti te voneshem ndaj bacileve te tuberkulozit, luan rol ne shkaterrimin e indeve bujtese gjate semundjes.

Aspekti genik i bujtesit mund te influencoje ecurine e semundjes. Ne disa individa me polimorfizem te genit NRAMP1, semundja progredon pa zhvilluar pergjigjie imunitare efektive. Proteina e koduar nga geni NRAMP1 vendoset ne trashesine e membranave te endosomeve e te lizosomeve, e cila pompon kationet bivalente ne brendesi te lizomit, cka mund te ndikojte ne prodhimin e radikaleve te lira te oksigjenit me veprim antimikrobik.

Tre jave pas infektimit me mikobakteriet e tuberkulozit, zhvillohet pergjigjie e qelizave TH1, qe aktivizojne makrofaget e drejtuar kunder bacileve. Limfocitet TH1 stimulohen nga antigenet e mykobakterit, te cilet shprehen nga qelizat qe prezantojne antigenin (APC) me ane te kompleksit madhor te histopajtushmerise klase II (MHC). Diferencimi i limfociteve TH1 varet nga IL-12 e prodhuar nga APC, pasi keto qeliza hyjne ne kontakt me mykobakteriet.

Limfocite TH1 mature, si ne limfonode dhe ne mushkeri, prodhojne IFN- $\gamma$ , i cili eshte mediatori kryesor, qe i ben makrofaget kompetente per te mbajtur infeksionin e mykobakterit te tuberkulozit. IFN- $\gamma$  nxit formimin e fagolizosomeve ne makrofaget e infektuar, duke i vene bakteriet ne nje mjedis acid jo mikprites. Gjithashtu, IFN- $\gamma$  nxit shprehjen e enzimes oksiditritiksintetazes (iNOS), e cila prodhon NO (oksid nitrik), qe gjeneron prodhime ndermjetese te azotuara teper aktive, si dhe radikale te lira te tjera, qe jane ne gjendje te shkaktojne demtime oksidative ne nivele te ndryshme te perberesve te mykobakterit, duke filluar nga pareti deri ne DNA e bacilit.

Krahas nxitjes te makrofageve, limfocitet TH1 qeverisin dhe formimin e granulomave dhe te nekrozes kazeoze. Te ndodhur nen nxitjen e IFN- $\gamma$ , makrofaget e aktivizuar prodhojne TNF, i cili rekruton monocitet, qe pasi mblidhen ne vatren inflamatore diferencohen ne "*histiocyte epiteloide*", qe karakterizojne pergjigjien granulomatoze.

Krahas limfociteve TH1, aktivizohen dhe limfocite T atipike, te cilet i njohin lipidet e mykobakterit te lidhur me CD1 mbi qelizat, qe prezantojne antigenin, ose ne qelizat, qe shprehin nje receptor  $\gamma\delta$  per limfocitet T, e kesisoj prodhojne IFN- $\gamma$ . Ne raste me defekte te pergjigjies te limfociteve TH1, do te mungoje rezistence imunitare dhe inflamacioni tuberkular do te progresojte.

Nga ky prezantim, kuptohet se imuniteti kunder M. tuberculosis ndermjetesohet kryesisht nga Limfocitet Th1, qe i nxisin makrofaget te vrasin mykobakteriet. Kjo pergjigjie imunitare dhe pse eshte shume rezultative, nga ana tjeter shkakton hipersensibilitet, me pasoje demtimin e indeve. Sensibilizimi i organizmit ndaj mikobakterit te tuberkulozit, verifikohet me testin e tuberkulines, qe shprehet 2 – 4 jave pas fillimit te infeksionit. Antigjeni i perdorur ne kete test eshte nje derivat proteik i purifikuar (PPD), i perfituar ne kulturat bacilare. PPD e injektuar intradermike ne individa e sensibilizuar, 48 ore me pas, provokon shfaqien e nje vatre te skuqur, te forte, me diameter se paku 5 mm. Ne individa me sensibilizim te larte, kjo vater mund te permbaje dhe nekroze qendrore. Pra, prova e Mantoux ose prova e Tine, shpreh tuberkulinosensibilitetin, qe deshmon pranine e bacileve te tuberkulozit, por nuk do te thote se domozdo ekziston semundja e tuberkulozit. Nga casti qe krijohet, ky hipersensibilitet mbetet i pranishem gjate gjithe jetes,



ne se bacili është i pranishëm në organizëm, qoftë dhe në formën latente, por kur i semuri mjekohet mirë dhe çrrenjoset shkaktari, atëherë prova e tuberkulines bëhet negative.

Shfaqja e sensibilitetit ndaj tuberkulines në një individ, njofton për modifikime të përgjigjes së indeve bujtëse ndaj bacileve. Në takimin fillestar me organizmin, bacilet e tuberkulozit veprojnë si materiale inerte e provokojnë një përgjigje inflamatore neutrofilike jospesifike. Gjatë këtij episodi, bacilet kapen nga fagocitet, ku shumëfishohen pa gjetur pengesa, madje drenohen me limfen dhe me gjakun dhe shpërndahen në organe të tjera, duke krijuar vatra të reja të sëmundjes. Me shfaqjen e hipersensibilitetit, reaksioni inflamator bëhet produktiv i shprehur me granuloma, që janë të ndërtuara me elemente epiteloide, qeliza gjigande multinukleare, limfocite në periferi dhe me nekroze kazeoze në pjesën qendrore (Fig. 11. 28). Ky kompleks demtues i mirfillta shpreh tuberkulen, nga e cila e ka marrë emrin sëmundja.

Jane bërë përpjekje për të hetuar nëse hipersensibiliteti dhe imuniteti (rezistenca), janë dy fenomene bashkeshoqeruese, apo janë dy shprehje të ndryshme të njëjtit proces. Në rastet me gjendje reaktive të dobësuar të organizmit dhe me pamjaftueshmëri të proceseve imune, demtimet indore nga TBC zgjerohen dhe mbizotërohen nga proceset eksudative e nekrotiko-destruktive, duke formuar në varesi të organit kaverna dhe ulçera. Në të kundërtën, kur forcat imunoreaktive të organizmit janë të fuqishme, demtimet synojnë të marrin karakter produktiv, të shoqëruara me procese regjeneruese, që gradualisht riparojnë demtimet indore e madje mund të çojnë në shërim. Këto procese ndihmohen dhe nga mjekimi i përshtatshëm antituberkular.

Kur individat normale vaksinohen me BCG, ata detyrimisht do të rezultojnë tuberkulina pozitive, por kjo gjendje nuk do të thotë se krijohen mundësi, që të bëhen dhe rezistente ndaj infeksioneve virulente tuberkulare të më pasem.

Tuberkulozi prezantohet në disa forma klinikomorfologjike, që janë:

#### ***Tuberkulozi paresor.***

Është perkufizuar tuberkuloz paresor, forma fillestare e shfaqjes së sëmundjes, e detyrueshme për çdo person të infektuar për herë të parë, pra që nuk ka pasur asnjë kontakt precedent me mykobakteret e tuberkulozit.

Në dekadat e mëparshme, tuberkulozi paresor ka qenë i shprehur kryesisht në moshat femitor, por në vitet e fundit, me aplikimin e vaksinimit me BCG, është ulur incidenca në femijë dhe verëhet përje e dukshme të preken moshat më të rritura. Me që infektimi me bacilet e Koch ndodh kryesisht me rrugë ajrore, tuberkulozi paresor shfaqet më shpesh në mushkëri, ku manifestohet me krijimin e një demtimi të vetëm, të quajtur dhe afekti paresor i Gohn, me lokalizim subpleural, në segmentet më të ajrosur, që përkojnë me zonat e poshtme të lobit të sipërm, ose me zonat e sipërme të lobit inferior, kryesisht në segmentet III, VIII, IX, X të mushkerisë së djathtë dhe shumë rrallë mund të jete bilaterale, ose të lokalizuar në mushkerinë e majte.

Vatra paresore e tuberkulozit aktiv, përfaqësohet me një territor të inflamuar me permasa 1-1,5 cm diametër, me ngjyrë të bardhë në të hirtë, qartësisht e ndarë nga parenkima pulmonare, e cila në javën e parë është e ndërtuar nga elemente inflamatorë eksudativë, që shpesh prekin dhe pleuren, duke shkaktuar pleurite fibrinoze të lokalizuara. Në vazhdim të javës së dytë, shfaqen demtime inflamatorë produktive, që e shndërrojnë këtë vatrë në një formacion granulomatoz, që ndryshon në qendër vatrën e nekrozës kazeoze. Bacilet e tuberkulozit, që ndodhen të lirë dhe ato në brendësi të fagociteve, drenohen nepermjet vazave limfatike, duke çuar në përhapjen në inde të tjera të inflamacionit. Gjatë këtij procesi, vazat



limfatike pesojnë inflamacion specifik, si të vatrës paresore, duke u manifestuar me limfangoit, që gjatë progresimit e përcjell inflamacionin në limfonodujt rajonal të mushkerisë, ku zhvillon limfadenitin tuberkular me granulomat kazeoze. Se pari preken limfonodujt hiliarë e më pas ato bronkiale dhe trakeobronkiale, që zakonisht janë unilaterale në korespondencë me mushkerinë e dëmtuar.

Triada klasike e dëmtimeve infamatore, e përbërë nga vatra paresore, limfangoiti dhe limfadeniti tuberkular, përfaqësojnë *kompleksin paresor tuberkular* të Gohn.

Në rastet e infektimit me rrugë entrale, nga përdorimi i qumështit të infektuar me mykobakteriet e tipit Bovin, atëherë kompleksi paresor zhvillohet në zorrë në segmentin terminal ileocekal, ku afekti paresor merr formën e një ulçere me parete të trasha e të forta, të shoqëruar me limfangoitin e limfadenitin mesenterial.

Krijimi i kompleksit paresor në zorrë, është konfirmuar në rastin e katastrofës së Lübeck, kur 251 të porsalindur i u dha aksidentalisht nga goja vaksina virulente e BCG, rezultoj se në 72 fëmijë të vdekur, kompleksi paresor u gjet në zorrë.

Në varesi të gjendjes imunoreaktive të organizmit dhe mjekimit rezultativ, tuberkulozi paresor mund të shërohet, por dhe mund të progresojë.

- *Sherimi* i tuberkulozit paresor ndodh në rastet kur përthithet vatra inflamatorë në mushkeri, sidomos kur është me përmasa të vogla. Në rastet e tjera me dëmtime produktive, ndodh riparimi i granulomes dhe kështu zëvendësohet me ind fibrosklerotik (organizimi). Mbi këto lëzime depozitohen kalciumi, ose zhvillohet kalçifikimi i granulomes, madje ndonjëherë dhe metaplazia dhe osifikimi.

Në rastet kur granuloma rrethohet nga ind fibrosklerotik i dendur në formën e një kapsule (inkapsulimi), atëherë kjo strukturë përbanë të ndryshme elementet ndertimor si dhe bacilet. Të njëjtat dukuri ndodhin me limfangoitin, që përfundon në skleroze e bllokim të enëve limfatike, ndërsa dëmtimet infamatore limfonodulare zakonisht organizohen, kalçifikohen ose inkapsulohen. Këto procese nuk e eliminon praninë e shkaktarit, madje bacilet qëndrojnë me vite, ose dhe gjatë tërë jetës në brendësi të këtyre strukturave dhe në këtë mënyrë personat me kompleksin paresor tuberkular, sigurojnë imunitet pasiv josteril dhe si rregull në kontakt të dytë me bacilet e Koch, nuk zhvillojnë sëmundjen.

- *Progresimi i kompleksit paresor* intereson kryesisht fëmijet, por dhe të rriturit që si u theksua janë shtuar në dekadat e fundit, duke u shprehur në formë të ndryshme klinikomorfologjike të ecurisë të sëmundjes së tuberkulozit:

a. *Rritja e vatrës paresore*. Ndodh në fëmijë dhe në adultet, ku rritja e afektit paresor në mushkeri shkakton përhapjen e inflamacionit, që inondon hapsirat alveolare, të cilat mbushen me eksudat inflamator specifik, që kalçifikohet e formon *pneumoni kazeoze lobare*. Vatra paresore e rritur dhe pneumonia kazeoze, gjatë përhapjes mund të erozionojnë parietet e bronkeve e të zbrazin përmbajtjen, duke përfunduar në formimin e kavernave pulmonare.

b. *Perhapja hematogjene*. Zhvillimi i dëmtimeve nekrotiko-destruktive në indin pulmonar, favorizon dhe përhapjen depërtimor në enët e gjakut të bacileve të tuberkulozit, të cilat nëpërmjet rrjedhës së gjakut përhapen e instalohen në organe të tjera, ku zhvillojnë dëmtime miliare, makrofokale ose meningit tuberkular, që rrezikon jetën e të sëmurit. Kjo formë përhapje emërtohet *gjeneralizimi i herëshëm i tuberkulozit*.

Në të rriturit, progresimi i kompleksit paresor mund të marrë ecuri më pak të rende, duke zhvilluar dëmtime organore, që dallohen nga ato të formës dytesore të sëmundjes. Perhapja hematogjene e kompleksit paresor shprehet me dëmtime të shpërndara në zonat subapikale të mushkerive, në limfonodet hiliare dhe mediastinale, që individualizohen gjatë ekzaminimit radiologjik.



Nje forme e veçante e perhapjes hematogjene, eshte e ashtuquajtura perhapja e voneshme, qe e ka origjinen nga afekti paresor i regreduar dhe i riaktivizuar, ose nga mbeturinat e gjeneralizimit te hershem. Ndeshet ne subjekte te rritur dhe kur ka lidhje me afektin paresor, infeksioni i ri i mushkerive perserit te njejten ecuri kliniko morfologjik, si te ndodhte infektimi fillestar, duke formuar tuberkulat miliare produktive, por te pa shoqeruara me limfadenopati.

c. Perhapja limfogene. Ndodh kur barriera e limfonodujve rajonale nuk arrine te pengojte perhapjen e infeksionit tuberkular, qe ndjek rrugen e drenazhit limfatik dhe kesisoj prek ne vazhdimesi ascendente limfonodujt bronkial, paratrakeale e cervikale. Prania e granulomave te shumta çon ne zmadhimin e limfonodeve, qe shtypin organet fqinje, ose perfundojne me fistulizim ne bronke ku derdhen permbajtjen nekrotike. Kur infamacioni arrine ne limfonodet cervikale, mund te nderlikohet me fistula ne lekure, prej nga rrjedh materiali nekrotik.

### ***Tuberkulozi dytesor.***

Tuberkulozi dytesor ose postprimar, perfageson fazen e semundjes te zhvilluar ne individa tashme te sensibilizuar nga mykobakteri i tuberkulozit me origjine si ekzogjene dhe endogene. Shumica e rasteve jane riaktivizime te tuberkulozit paresor asimptomatik, kesisoj ky tip kufizohet vetem ne mushkeri. TBC dytesor rishfaqet ne kohe te ndryshme dhe pas disa dekada ne individa me aktivitet imunoreaktiv te dobësuar, kryesisht ne moshat e rritura, per çka emertohet tuberkulozi i adultit. TBC dytesor shperthen dhe nga infeksione ekzogjene.

Ndryshe nga afekti paresor, tuberkulozi dytesor shfaqet ne segmente apikale ose posteriore, ne njerën ose ne te dy mushkerite, me topografi subklavikulare, si rezulton gjate ekzaminimit radiografik. Keto demtime te formes dytesore jane emertuar *tuberkulozi fokal akut dytesor*, ose vatrën e Simon, te cilat mendohet se diseminohen ne fazat e hereshme te bakteremise tuberkulare. Shpesh ndodh, qe keto demtime te regredojne, duke pesuar inkapsulime dhe kalçifikime, qe çojne ne formim cikatriceesh ne segmentet pulmonare te prekura dhe ne pleura, e cila deformohet e trashet nga zhvillimi i dukurive fibrosklerotike. Keto vatra te vjetra te TBC dytesor njihen me emrat e autoreve Aschoff dhe Puhl, qe i pershkruan.

Ne kushtet te disfavorshme, keto vatra gjallerohen dhe zhvillojne *tuberkulozin fokal kronik*, qe permban jo vetem demtimet e vjetra, por dhe ato te reja, qe mbi-shtohen ne kete terren te lenduar. Kjo forme mund te perhapet duke zhvilluar reaksione produktive perifokale intensive, te gjera, qe mbizoterojne ndaj demtimeve eksudative-nekrotike. Nga menyra e zhvillimit, kjo forme eshte emertuar *tuberkulozi infiltrativo-pneumonik*, ndersa demtimi morfologjik eshte *tuberkuloma*, e cila paraqet nje vater nekrotiko-kazeoze te rrethuar nga shtresa te reduktuara qelizash epiteloide dhe në periferi nga nje kapsul e trashë fibrosklerotike. Keto vatra vendosen ne apeksin pulmonar, ne nivelin e segmentit te 2° e te 3°, kryesisht ne pulmonin e djathte. Ky tip demtimi, rralle here ndeshet ne organe te tjera si ne tru. Nen efektin e mjekimit, demtimet e kesaj forme mund te organizohen e te regredojne, duke u shnderruar ne *tuberkuloz fibrofokal te stabilizuar*.

Ne raste kur bien forcat imunoreaktivite te organizmit, demtimet jospecifike perifokale behen specifike (eksudativo-nekrotike) dhe e mbizoterojne territorin e inflamuar, inondoje acinuset fqinje e gradualisht arrijne te pushtojne lobulin, segmentin e madje dhe teresisht lobin pulmonar, duke u shoqeruar me reaksione fibrinoze te pleures, qe perfagesojne kuadrin kliniko morfologjik te *pneumonise kazeoze*. Terreni delikat i pneumonise kazeoze, me pas shnderrohet ne *tuberkuloz akut kaverno*, qe çon ne shkaterrimin e indit pulmonar, formimin e kavernave, qe arrijne ta derdhen permbajtjen ne bronke (eliminohet me kolle e perzier me gelbazen), ose ne hapsiren pleurale.



Shume vite me pare, te semuret me tuberkuloz pulmonar, i nenshtroheshin mjekimit medikamentoz te kombinuar me kolapsoterapi te kavernes, pra shtypej dhe mbyllej, çka ndikonte te kalohej perseri ne tuberkulozin fibrofokal. Kur kaverna rrethohet me ind fibrosklerotik, çon ne zhvillimin e *tuberkulozit fibro-kavernoz*. Ne kete forme, kaverna pushtohet nga kordone fibrosklerotike, qe permbajne ne brendesi segmente bronkesh dhe vaza gjaku. Modifikimet sklerotike mund tkurrin kavernen e per rrjedhoje materiali nekrotiko-kazeoz derdhet ne bronke dhe eliminohet me kolle. Ne rastet kur çahen vazat e gjakut, shfaqet hemoragjia, qe i semuri e shpreh klinikisht me hemoptizi. Mund te ndodhi qe kaverna te hapet ne kavitetin pleural, duke u nderlikuar me zhvillim pneumotoraksi spontan e ne rast te mbivendosjes te infeksioneve sekondare shfaqet dhe piopneumotoraksi. Ne format kavernoze te TBC, mund te ndodhi perhapja bronkogene e infeksionit ne njerer ose te dy mushkerite, duke zhvilluar kompleksin e demtimeve te quajtura *ftiza dytesore pulmonare*, qe ndeshet ne te rriturit.

Faza e fundit e TBC dytesore eshte *tuberkulozi cirrotik pulmonar*, i shprehur me demtime te perhapura e te shumellojshme eksudative, produktive, destruktive, te shoqeruara me fibroskleroze difuze e diskrete, qe e deformon mushkerine dhe pleuren, e cila peson trashje sklerohialine.

#### 10. 5. 9. Infeksionet nga aktinomicetet.

Aktinomicetet (*Actinomycetales*) dhe pse kane ngjashmeri me myknat, per nga cilesite e degezimit dhe formimit te rrjetes micellare, ne fakt jane te lidhura ngushte me mikobakteriet, pasi prania e acidit muramik ne paretin e tyre dhe mungesa e nukleusit te lidhur me membranen, i ben te klasifikohen ne grupin e bakterieve. Nder tipat e ketij grupi mikroorganizmash, bejne pjese nokardia dhe aktinomicetet, qe jane dy format kryesore patogene per njeriun.

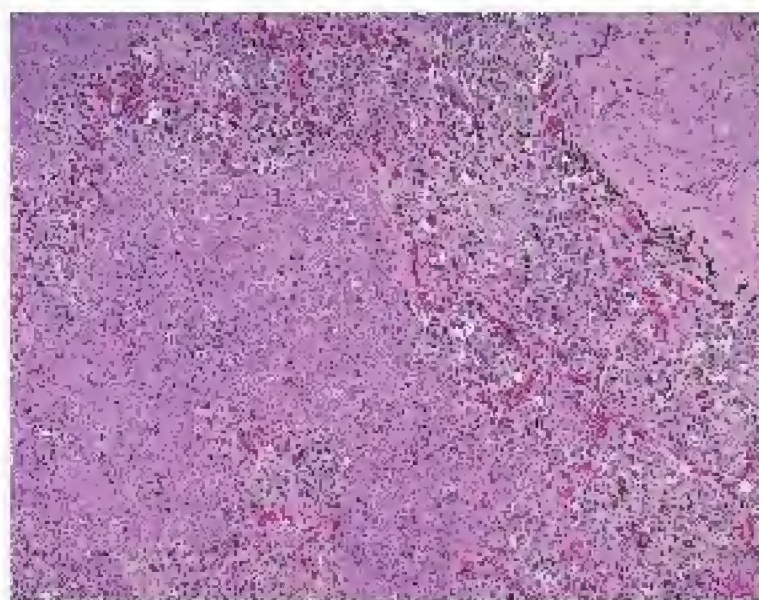


Fig. 11. 31. Absces pulmonar nga nokardioza

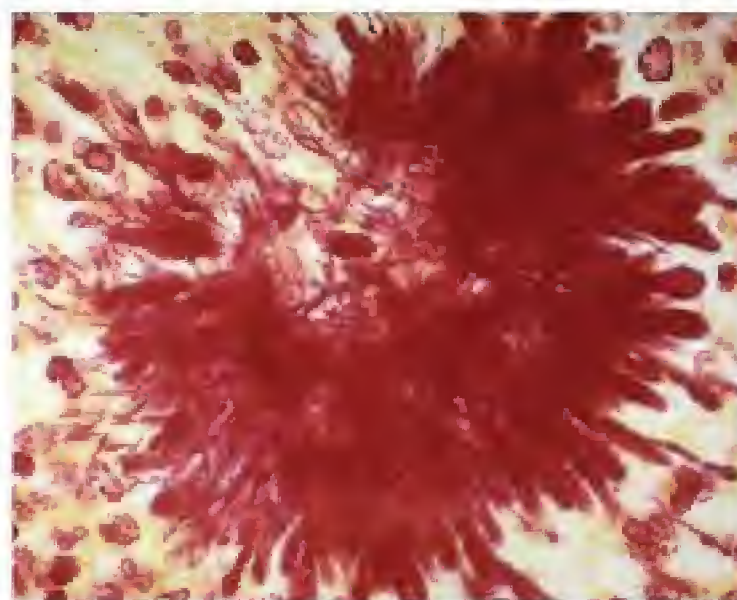


Fig. 11. 32. Aktinomikoza pulmonare.

#### Nokardioza.

Nokardiat (*Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. caviae*), jane bakterie te gjate filamentoze, aerobe, me acidorezistence te dobet, gram-pozitive, qe agregohen ne vargje te degezuar dhe kur infektojne njeriun, sidomos rastet me gjendje imunodeprese, me semundje kronike, me transplante te organeve, ose kur ndodhen nen terapi te zgjatur me kortikosteroide, shkaktojne demtime inflamatore pulmonare dhe te sistemit nervor qendror.

Ne pulmone nokardiet shkaktojne nje ose disa abscese, qe jane te çrregullt, me permbajtje demtimesh nekrotike difuze te mbushura me eksudat fibrinoz, te pasur me neutrofile (Fig. 10. 31). Ne format e vjetra, absceset kufizohen me kapsula fibrosklerotike. Shpesh zhvillohet pleuriti fibrinoz ose empieme.



Ne organet e tjera, demtimet paresore, kane te njejtat karakteristika. Ne lekure zhvillon demtime nekrotike ose purulente, por dhe te dyja se bashku.

#### **Aktinomikoza.**

Infeksionet me te shpeshta shkaktohen nga *Actinomyces israelii*, por nuk perjashtohen dhe specie te tjera si *A. viscosus*, *A. odontolyticus* etj.

Aktinomicetet jane gram pozitive, anaerob, joacidorezistente, pergjithesisht jane komensal te hapsires se gojes (ne kriptet e tonsillave, ne tarataret e dhembëve), ne traktin e tretjes, ne vagine etj. Ky infeksion behet invaziv kur indi devitalizohet, si gjate traumave, ose ne nderhyrje kirurgjikale ne dhembet, ose kur shoqerohet me infeksione bakteriale, si psh me bacile fuziforme, me bacile gram-negative dhe streptokoket.

Infeksionet nga aktinomikoza jane supurative, me ecuri kronike, me preference lokalizimin ne qafe, ne mushkeri dhe ne abdomen.

Demtmet inflamatore purulente formojne ascese te shumta, te rrethuara me ind fibrosklerotik. Absceset drenohen ne siperfaqe nepermjet fistulave. Eksudati dhe materiali nekrotik i eliminuar, permban koloni te aktinomiceteve, qe makroskopikisht shprehen me ngjyre te verdhe, per çka klasiket i kane emertuar «kokorizat e squfurit». Ne ndryshim nga nokardiet, aktinomicetet jane patogjene per individat normale dhe shkaktojne infeksione autonome endogjene, pra nuk transmetohen nga persona te tjere. Jane tre forma klinikomorfologjike aktinomikoze:

*Aktinomikoza cervikofaciale.* Demtimet fillojne ne gingivat e ne indet e buta fqinje, qe pesojne edeme te forte e çuditerisht jo te dhimbeshme. Me kalimin e kohes edema zgjerohet dhe shoqerohet me nekroza e inflamacion supurativ, te perqendruar mbi kendin e mandibules nga perhapet ne menyre invazive sidomos ne lekure, ku perfundon me formim fistulash. Keto demtime shprehen me periostite e osteomielite, qe shkaktojne kocken mandibulare.

Mikroskopikisht shihet nekroza qendrore e supuruar, e rrethuar nga ind granulacioni dhe fibroza intensive, qe shpesh permban histiocyte dhe plazmocyte, qe marrin pjese ne ndertimin e indit te granulacionit. Ne qender te abscesit jane kolonite e aktinomiceteve, te vendosen ne trajte rrezore, te perziera me material hialin eozinofilik.

*Aktinomikoza abdominale.* Eshte pasoje e infektimit ne vazhdimesi te mukozes se zorreve, qe shpesh shprehet me apendicit akut, ashtu dhe me demtime te tjera inflamatore akute e kronike, qe depertojne paretin e zorreve duke krijuar absces peritoneal, te lokalizuar, ose perhapet ne zonen retroperitoneale dhe ne paretin abdominal anterior, nga ku mund te çahet, te formoje fistula e te derdhi jasht permbajtjen nekrotiko-purulente, por mund te preken dhe mitra e ovaret.

*Aktinomikoza thorakale.* Si ne formen paresore ashtu dhe nga depertimi transdiafragmik i infeksioneve abdominale, preken mushkerite, ku zhvillohen abscese multiple (Fig. 10. 32), pleurite dhe empiema plurale. Keto demtime ndikojne qe infeksioni te perhapet e te shkaktoje demtime destruktive ne kolonen vertebrale.

## **10. 6. INFEKSIONET NGA MYKNAT.**

Myknat jane organizma eukariote, qe shumfishohen kryesisht me sythime, ose nepermjet zgjatimeve filamentose te quajtura hife. Ndonese nje muner relativisht i vogel myknash arrine te infektojne njeriun, ato jane te shpeshta dhe me aftesi te imitojne gamen e patologjise bakteriale, duke filluar nga infeksionet akute piogene, deri ne kronike granulomatoze. Myknat qe prekin njeriun kane permasa relativisht te medha dhe permbajne ne parete ergosterol e polisaharide



ne vend të protoglikaneve, që kanë bakteriet. Disa specie myknash kanë kapsul viskoze me aftësi antifagocitare, të tjerat kanë përberesa parietal rezistente ndaj fagolizozomeve. Rezistenca kapsulare e ben myknat të dukeshme në ekzaminimet mikroskopike dhe në brendësi të vatrave nekrotike, madje morfologjia e tyre, lejon identifikimin e tipit dhe pse mbjella në kulturë jep një përgjigje përfundimtare. Myknat patogene përpunojnë nikotok-sina dhe enzima, por prania e antigeneve të pasur me polisaharide, luan rolin themelor në dëmtimet indore, ku në xishtë përgjigje hipersensibiliteti të tipit III dhe të IV. Prania e myknave në bujtë me kompromentim të mbrojtjes imune, shprehet me rritje të harlisur dhe difuze të myknave, por me një përgjigje qelizore të varië, nga ana e organeve të prekura.

Myknat patogene, në baze të dëmtimeve që krijojnë ndahen në dy grupe: në mykna sipërfaqësor, që shkaktojnë dëmtime vetëm në lëkurë dhe mykna që invadojnë në brendësi indet e organet (myknat e thellesisë).

Disa specie myknash janë patogene, pra infektjnë persona normale, madje një pjesë e tyre kanë shpërndarje gjeografike të kufizuara. Semundjet e shkaktuara nga këta mykna janë endemike; por grupi më i madh i myknave janë oportunist të kudondodhshëm e shpeshësia e tyre po rritet, sidomos në pacienta që mjekohen me antibiotike, me imundepresor dhe që janë nën mjekim me këmioterapi e me radioterapi etj.

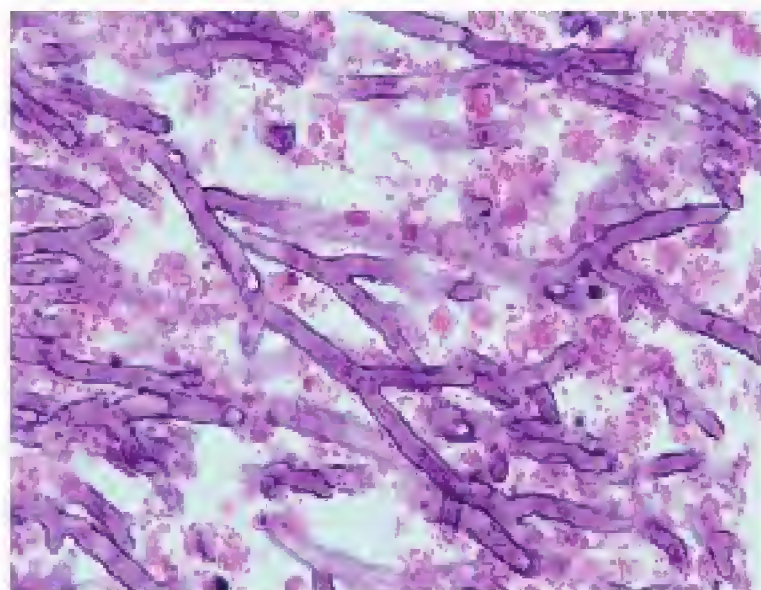


Fig. 10. 33. (E&H) *Candida albicans* shtrirja e hifëve (bazofile).

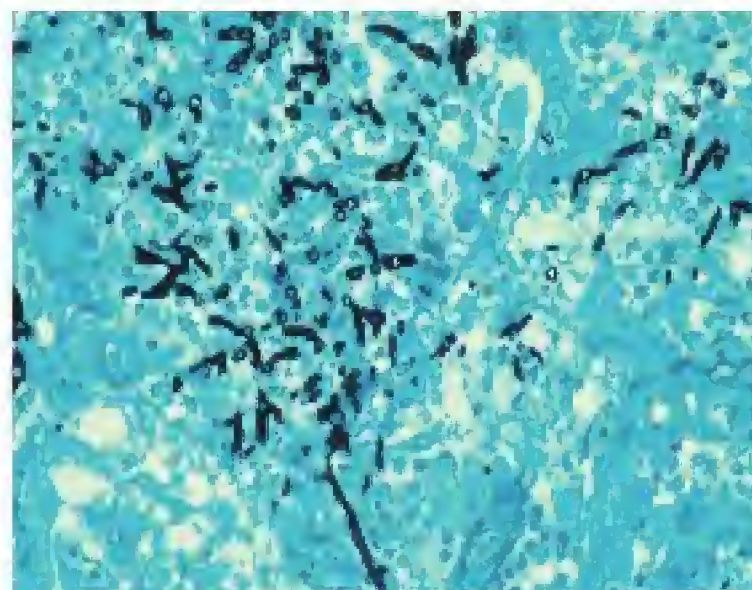


Fig. 10. 34. Ngjyrimi i Grocott – argjend, i ben të dukeshme pseudohifet.

### Kandidoza.

Grupi i myknave kandida përfaqëson shkakun më të shpeshtë të mykozave humane, sidomos tipi i zakonshëm, *Candida albicans*, që infektion individat normal, por më shpesh ato me gjendje imunoaktive të dëmtuar, ndërsa format e tjera janë më pak patogene. Ky myk, zakonisht gjendet si saprofit në hapsirën e gojës, në traktin gastrointestinal e në vaginën e shumë individëve të shëndoshe. Flora bakteriale normale e pranishme në sipërfaqet mukokutane, frenon rritjen e kandidës, por në rastet e përdorimit pa kriter të antibiotikeve, shkatërrimi i kësaj flore favorizon proliferimin e mykut, që pushton indet në trajtë vargësh të padegezuara, në trajtë tubash të quajtura pseudohife, nga të cilat shkeputen sythe të vegjël me përmasa 2 – 4  $\mu$  të quajtura blastospore (Fig. 11. 33). Zbulimi i kandidës në inde bazohet në ngjyrimet me Gram, PAS dhe imprenjim argjentik (Fig 11. 34).

Kandida prodhon disa adezina, që dallohen ndërmjet tyre nga funksionet që kryejnë. Adezinat ndikojnë ngjitjen e mykut me qelizat e indit bujtë, madje disa prej tyre kanë dhe funksione në morfogjenezën dhe identifikimin e kandidës.

Në adezinat kryesore rendisim:

1. një proteinë e ngjashme me integrinën, që ka aftësi të lidhë acidet e grupit argi-



- ninglicinasparatin me fibrinogenin, fibronektinen dhe lamininen;
2. nje proteine te ngjashme me substratin transglutaminazik, qe e lidh kandiden me qelizat epiteliiale;
3. aglutinina, qe e lidhin me qelizen endoteliiale, ose me fibronektinen.

Aftesia ngjitesë e kandidës është një determinante e rëndësishme e virulencës, pasi shtame me aderencë të ulët janë me pak virulente, se shtamet me aderencë të lartë. Shprehja e diferencuar në adezinë, manifestohet me njohje të ndryshme të receptoreve mbi qelizat e indit bujtes. Micelet e kandidës, lidhen me receptoret e manozës, ndërsa hifet lidhen me receptoret 3 të komplementit dhe me receptoret per Fcγ (CR3).

Kandida prodhon një seri enzimash, qe e ndihmojnë këto myk të perhapet në indet. Me kryesoret janë: aspartilproteinaza, degradon proteinat e shtrojes jashtë-qelizore; katalaza, ndihmon mykun për mbijetesën intraqelizore dhe i rrit rezistencën ndaj oksidimit nga ana e fagociteve.

Kandida prodhon dhe endotoksina, qe bllokojnë prodhimin e radikaleve të oksigjenit dhe degranulimin e neutrofileve. Infeksioni nga Kandida, në varesi të gjendjes imunoaktive të organizmit të njeriut, krijon tre forma kryesore patologjike inflamatore:

- proliferim sipërfaqësor në lëkurë e në mukozat, ku inflamacioni merr karakter alternativ (nekroza e epiteleve veshes), eksudativ (formim abscesi), produktiv (formim granulomash, të cilat e përmbajnë në brendësi shkaktarin).
- depertimi i demtimeve sipërfaqësore në thellesinë, çka shoqërohet me përhapje difuze të mykut.
- depertimi në enet e gjakut, çka shkakton përhapjen hematogene të shkaktarit (forma septikemike), qe shprehet me formim vatrash të shumta inflamatore në organet si në mushkëri, në endokard, në veshka, në cipat e trurit etj.

Format më të shpeshtë të demtimeve nga kandidoza janë ato orale e vaginale, ku inflamacioni shprehet me formimin e dregezave sipërfaqësore, të mbuluara me membrana me pamje pushi, qe shqiten lehtësisht duke ekspozuar dyshemën hiperemike. Kandidoza prek shpesh mukozën e gojës të fëmijëve të porsalindur dhe të atyre të ushqyer artificialisht. Me zhvillimin e floris bakteriale, qe popullon mukozën orale pas lindjes, kandidoza shërohet pa mjekim medikamentoz.

#### **Mukormikoza.**

Mukormukoza përfaqëson një infektion oportunistik, i shkaktuar nga myknat, qe zhvillohen në buken e mykur, kryesisht tipat *Mucor*, *absidia*, *rhisopus* dhe *cunninghamella*, qe në kompleks janë perkufizuar *Ficomicetis*.

Ky grup myknash është i përhapur gjerësisht në natyrë, por nuk shkaktojnë sëmundje në individat e shëndoshe. Mukormikoza prek të sëmurët me acidoze diabetike, me neoplazi malinje të avancuara, me limfoma dhe individët e trajtuar për kohë të gjatë me antibiotike. Infektimi me këta mykna, provokon demtime inflamatore në mukozën e hundës e me pas, duke depertuar në sinuset dhe në orbite, perfundon me zhvillimin e mukormikozës rhino-cerebrale.

Fillimisht fikomicetet shkaktojnë nekroze lokale të mukozës, duke simuluar një sinuzit banal, por shpejt invadojnë parietet e vazave arteriale dhe arrijnë indet periorbitale, madje dhe trurin.

Lokalizimi në mukozën e hundës favorizon përhapjen e infeksionit në mushkëri, ku demtimet nekrotike të parieteve të vazave të gjakut, krijojnë kuadrin kompleks të pneumonisë hemoragjike, ndërsa në traktin e tretjes zhvillon inflamacione nekrotiko-ulçeroze. Në brendësi të demtimeve inflamatore dhe nekrotike vendosen depozita hifesh të gjera e të çrregullt me degezime në trajtë këndi të drejtë, qe evidencohen dhe në ngjyrimin me eozinë-hematoksiline.



### Aspergiloza.

Ndermjet llojeve të shumta të *aspergilus*, vetëm disa prej tyre si *A. fumigatus* e *A. niger* janë patogene për njeriun, sidomos në të shtruarit në spitale për patologji të rënda që kompromentojnë gjendjen imunoreaktive, por mund të shkaktojnë dhe fenomene hipersensibiliteti në individë normale, që kanë inhaluar spore, ose nga proliferimi i micelave të mykut në mukozën e vijave respiratore.

Aspergiloza prezantohet në tre forma klinikomorfologjike:

- *Aspergiloza alergjike*, manifestohet në forme astme bronkiale. Në persona jo atopik, sensibilizimi me sporet e *aspergilusit* mund të shpërthejë një alveolit alergjik, që nxit reaksione të hipersensibilitetit të tipit III e IV.

- *Aspergiloza kolonizante*, zhvillohet nga rritja e mykut në kavitetet pulmonare preëzistuese si në kavernat e tuberkulozit, në bronhektazi ose në brendësi të infarkteve të vjetër dhe të abscesëve, ku proliferimi i mykut merr formë masash të lira sferike me ngjyrë kafe, të rrethuara nga inflamacion eksudativ, ose nga demtime kronike fibro-sklerotike.

- *Aspergiloza invazive*, prek të sëmurët imuno deprezë, ku shkakton demtime në mushkëri, në formën e pneumonisë nekrotike, që paraqitet me vatra të rrumbullakta ngjyrë të hirtë, të mirë kufizuara në periferi nga një kurore hemoragjike. Me që aspergiloza invazive ka ecuri të shpejtë, rrallë zhvillohen demtime produktive. Brenda indëve të demtuara, si në vatrat bronkopneumonike, ose në absceset shihen filamentet e *aspergilusit*, të vendosura në trajtë rrezore (Fig. 10. 35). Me që ky tip myku ka prirje të invadojë vazat e gjakut, demtimeve supurative dhe nekrotike u mbishtohen dukuritë hemoragjike dhe infarkt.

### Kriptokokoza.

Është sëmundje infektive e shkaktuar nga *Cryptococcus neoformans*, një myk me formë ovale, ose të rrumbullakët, me permasa mëzatore 10 µ, të dukshme në indet ku proliferojnë.

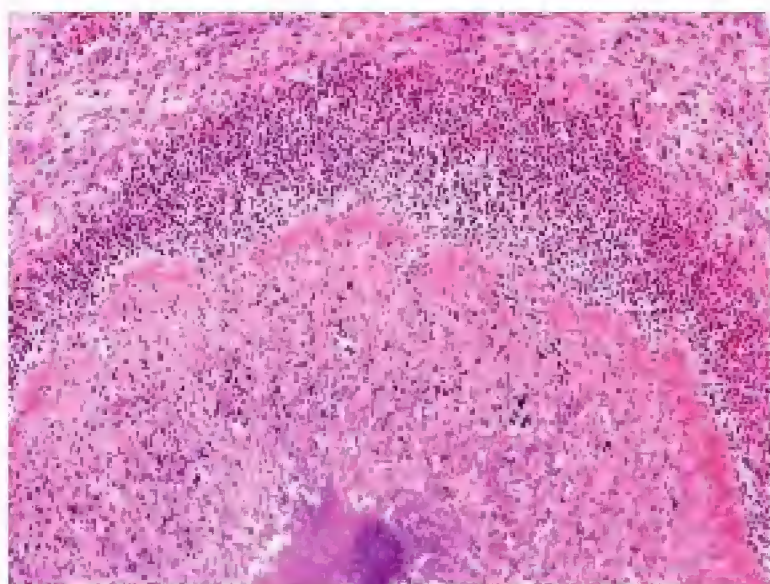


Fig. 10. 35. Inflamacion aspergilomatoz.

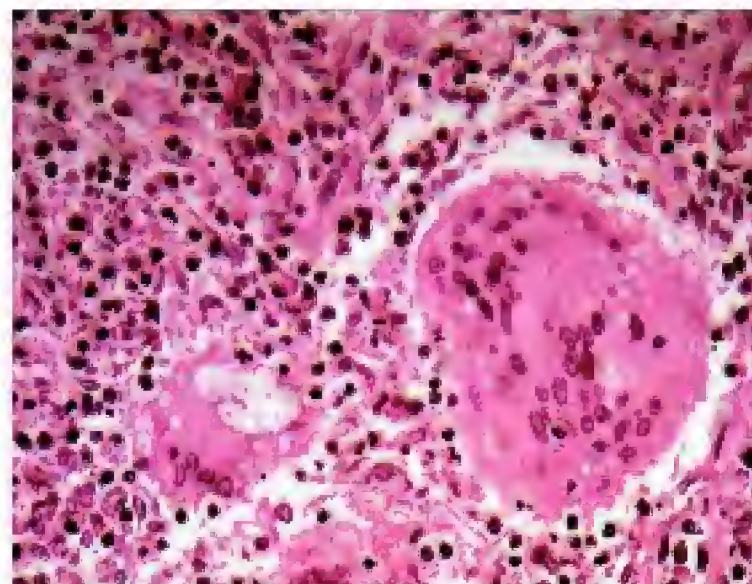


Fig. 10. 36. Qeliza gjigande me kriptokokun.

Shtamet virulente kanë kapsul viskoze, që krijon shembelltyrën e një aureole të ndritshme në ngjyrimet e indëve me teknikat routine dhe ngjyrë të kuqe brilante në ngjyrimet me PAS. Antigenet polisaharidike të kapsulës shpërndahen në lëngun spinal dhe në serum, çka lehtëson diagnozën e sëmundjes kur përdoren antitropa specifike.

Bartësit natyral të kriptokokeve janë pellumbat, që i eliminonjë këto agjente me materiet fekale, dhe pse nuk janë të sëmurë. Njeriu infektohet me rrugë ajrore e kështu mushkëritë janë selia kryesore e lokalizimit të kriptokokeve, ku ato zhvillojnë bronkopneumoni, që zakonisht ka ecuri të lehtë e asimptomatike, por kur myku përhapet në organe të tjera, sidomos në SNC, ku shkakton meningite, atëherë gjendja e të sëmurit përkeqësohet e mëtej rrezikohet jeta, nëse nuk ndër-



hyhet me mjekim intensiv e te pershtatsheim. Ne te semure me reaktivitet imun normal e ne ato me infeksione te zgjatura, kriptokoket zhvillojne granuloma te ndertuara nga makrofage, limfocite e qeliza gjigande multinukleare, qe e permbajne mykun ne citoplazem. Ne disa raste, ne vaten inflamatore shtohen leukocite neutrofile, qe provokojne supuracion te granulomes. Ne mushkeri, demtimet mund te paraqiten ne trajta vatre te kufizuara, te perbera vetem nga masa kriptokokesh, ndersa ne format kronike formohen infiltrate granulomatoze, madje qelizat gjigande multinukleare, permbajne kriptokokun ne brendesi te citoplazmes (Fig. 10. 36). Te njejtat demtime zhvillohen dhe ne limfonodet e hilusit pulmonar.

Ne mbi 50 % te rasteve te infektuar me kriptokoke, preket truri ku formon kiste te vegjel te mbushura me myk dhe me sekrecionet e tyre mucinoze, qe krijojne pamjen e "fluckat e sapunit", sidomos ne hapsirat perivaskulare te Robin-Virchow, qe eshte dhe rruga e depertimit te infeksionit ne materien trunore.

Nga vatrart paresore, kriptokoket mund te diseminohen me rruge hematogjene dhe te prekin e te demtojne organe te tjera si melçine, shpenetken, suprarenet etj.

#### **Blastomykoza.**

Eshte infeksion kronik i shkaktuar nga *Blastomyces dermatitidis*, nje myk qe krijon demtime fokale supurative e granulomatoze ne mushkeri e ne lekure. Ky mikroorganizem prezantohet ne inde ne forme ovale, ose te rumbullaket, me diameter 5 – 25  $\mu$ , i paisur me parete te dyfishte rifrangjente, qe leshojne sythe nga marrin origjinen qelizat bija.

Infektimi me blastomyke ndodh me rruge ajrore, nga inspirimi i sporeve, qe lokalizohen se pari ne mushkeri e me pas me diseminimin hematogen, arrijne lekuren dhe organe te tjera, madje dhe kockat.

Blastomykoza pulmonare shprehet ne forma te ndryshme morfologjike, me shpesh me vatra te shumta bronkopneumonie, nganjehere bilaterale, te shoqeruara me interesim te eneve limfatike drenuese dhe limfonodujt rajonal. Ky kompleks demtimesh imiton TBC. Ne format kronike, demtimet pulmonare shprehen me granuloma te ndertuara me qeliza epiteloide, qeliza gjigande multinukleare dhe nekroze suppurative qendrore. Zakonisht, keto demtime sherohen, por lene pas nje cikatrice deformuese. Konstatohet dhe forma progresive pulmonare, qe shprehet me krijimin e absceseve miliare difuze pulmonare, ose me konfluimin e vatrave te shumta bronkopneumonike, qe perfundojne me formim abscesesh te medha, te pasur me leukocite neutrofile.

Ne formen progresive te blastomykozës jane tipike demtimet e lekures, me ose pa prekje te organeve te tjera. Ne lekure infeksioni fillon ne trajten e papulave te padhimbeshme, qe brenda disa jave ose muaj shnderrohen ne ulçera, me kufij te çrregullt te mbuluara me myk. Pas sherimit pjesa qendrore e ulçerave le cikatrice te thelle, te rrethuar nga korona inflamatore, qe flet per infeksion aktiv. Infeksioni paresor mund te shoqerohet dhe me eritema nodose ne lekure.

#### **Histoplazmoza.**

Eshte infeksion endemik i perhapur pothuajse ne gjithe boten, i shkaktuar nga myku dimorf *Histoplasma capsulatum*. Rruga e infektimit me keto mikroorganizma eshte aerogene, nga inhalimi i pluhurave te tokes te ndotura me ekskrecione te lakuriqeve te nates dhe nga fluturakë te tjere, sidomos te gargujve, qe jane transmetues te ketij myku.

Histoplazmat rriten ne forme micelash ne temperaturën e mjedisit, duke prodhuar dy konide sythore: mikrokonidet, teper infektues, qe shkeputen lehtesisht e transportohen me erën, qe i perhap kudo ne mjedis; dhe makrokonidet, qe kane forme tuberkulate dhe jane potencialisht elementi diagnostikues i histoplasmes.



Infektimi me rruge ajore ben, qe vijat e siperme te frymemarrjes dhe mushkerite te behen preja e demtimeve nga ky myk, duke u manifestuar ne disa variante klinikomorfologjike:

- *Histoplazmoza e fshehte ose asimptomatike*. Diagnostikohet rastesisht, vetem kur gjenden rezidua fibrokalcike multiple ne mushkeri, ose ne limfonodet hilare, qe permbajne ne brendesi shkaktarin.

- *Histoplazmoza pulmonare paresore*. Eshte forma me komune e semundjes, e perfaqesuar me inflamacion produktiv te shprehur me granuloma te ndertuara me qeliza epiteloide, limfoplazmocite dhe qeliza gjigande multinukleare. Pjesa qendrore e granulomes peson nekroze koagulative, por dhe mund te lengeshtohet e te krijojte kavitete, qe permbajne ne brendesi shkaktarin. Demtimet pulmonare shoqerohen me prekje te vargut te limfonodeve rajonal.

- *Histoplazmoza pulmonare kronike*. Shprehet me granuloma te shumta apikale uni ose bilaterale, qe mund te zmadhohen progresivisht dhe pas lengeshtimit te nekrozës qendrore, çojne ne perhapjen e infeksionit ne segmentet e tjere pulmonar, ku demtimet produktive perfundojne me cikatrice, qe e rudhin pleuren.

- *Histoplazmoza e diseminuar*. Zakonisht manifestohet si inflamacion akut progresiv, qe çon ne perhapjen e infeksionit lokalisht dhe ne organe te tjera. Granulomat nuk permbajne qeliza epiteloide, por grumbuj makrofagesh (fagocite mononukleare te aktivizuar), si dhe depozita te dendura te mykut histoplazma.

## 10. 7. SËMUNDJET NGA PROTOZOARËT

Semundjet e shkaktuara nga protozoaret jane gjeresisht te perhapura ne bote dhe perbejne nje problem shqetesues per popullaten e vendeve ne zhvillim, ku jane dhe nje nder shkaqet e shpeshte te vdekshmerise. Keto parazite eukariot jane me komplekse se sa viruset e bakteriet, pasi zhvillojne cikle jetesore te nderlikuara e shkaktojne semundje me mekanizma patogenetike te ndryshem. Shumica e cikleve jetesore te protozoare zhvillohen ne nje qark, ku implikohen tre hallkat kryesore: njeriu (dhe mamifere te tjere), vektori transmetues dhe vatra ne mjedisin e jashtem. Ne çdo nje nga stadet e ciklit jetesor, protozoari duhet te modifikoje, ose te pershtase molekulat e tij per te ndjekur fazen e me pasme. Pas hyrjes ne organizmin e njeriut, protozoaret kane nevojte te banojne ne nje mjedis te pershtatshem per te bere riprodhimin, kesisoj disa zgjedhin siperfaqet epiteliiale te organeve, te tjeret rrjedhen e gjakut, por dhe mjedisin intraqelizor.

### 10. 7. 1. Protozoaret luminal.

Protozoareve luminal, qe parazitojne ne menyre te perzgjedhur epitelet, sillen ne menyre te njejte si bakteriet, qe proliferojne ne keto nivele. Disa prej ketyre protozoareve si p.sh Giardia dhe Entamoeba, e kolonizojne intestinin e njeriut pa shkaktuar semundje, ose provokojne diarre ne varesi te dizekuilibrit te krijuar ndermjet virulences se parazitit dhe aftesive imunoreaguese e mbrojtese te organizmit.

#### Amebiaza.

Shkaktohet nga *Entamoeba histolytica*, e cila zakonisht ndodhet si saprofit ne mukozen e zorres se trashe, por qe ne rrethana te favorizojne, shnderrohet ne virulente duke shkaktuar dizenterine amebike. *Entamoeba histolytica* eshte nje trofozoit me diameter 15 – 40 µ, me berthame te vogel, qe ka kariozome te holla qendrore, me kompleksin e DNA – RNA te agreguar ne membranen nukleare dhe me citoplazmen te vakuolizuar nga granulat e glikogjenit (Fig. 10.37).



Shtamet virulente të *E. histolytica*, prodhojnë një proteinë sipërfaqësore të quajtur “amebopora”, që vepron mbi membranën e qelizave epiteliale, ku krijon pore helikoidale, dentim ky që çon në vdekjen e qelizës pasi hyjnë në brendësi të saj tretesirave. Ky parazit zoteron aftësi fagocituese dhe kësaj mund të gëlltisi eritrocite ose detritë qelizore, për çka shpesh mund të ngatërrohet me makrofaget indore. Në kushte të pafavorshme, *E. histolytica* formon një kist tetranuklear, që është ben rezistente e kësaj e përballon jetesën në ambientin e jashtëm, por kur merret në rrugë orale, nën veprimin e lengjeve të stomakut, kapsula e kistes tretet, duke u shndërruar perseri në formën trofozoite virulente e të levizeshme në intestin. Në këtë mënyrë të thjeshtë kompletëhet cikli jetësor i parazitit.

Sëmundja intereson kryesisht cekumin dhe kolonin ngjites, por në vazhdim dentimet shtrihen në kolonin zbrites, në sigma e në rektum, ndërsa në format e rënda preket në teresi zorra e trashë. Në zorren e trashë, amebat invadojnë kriptat e gjenderrave mukozale, duke depërtuar në thellesi të lamina propria, por nuk e kalojnë shtresën muskulare të mukozës. Kur arrijnë në këtë nivel, parazitët shpërndahen anash, duke gërryer në brendësi mukozën dhe në këtë mënyrë formojnë defekte ulçeroze me grykë të ngushtë e baze të gjere (ulçera në trajtë shishe).

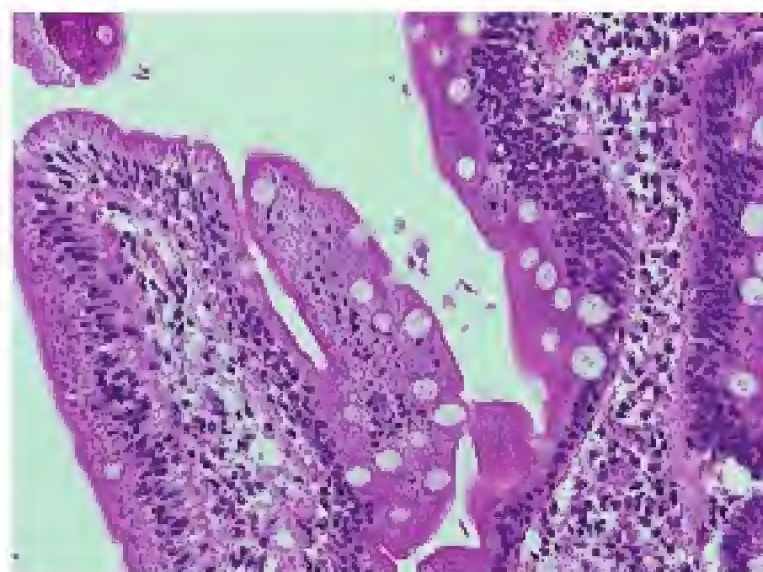
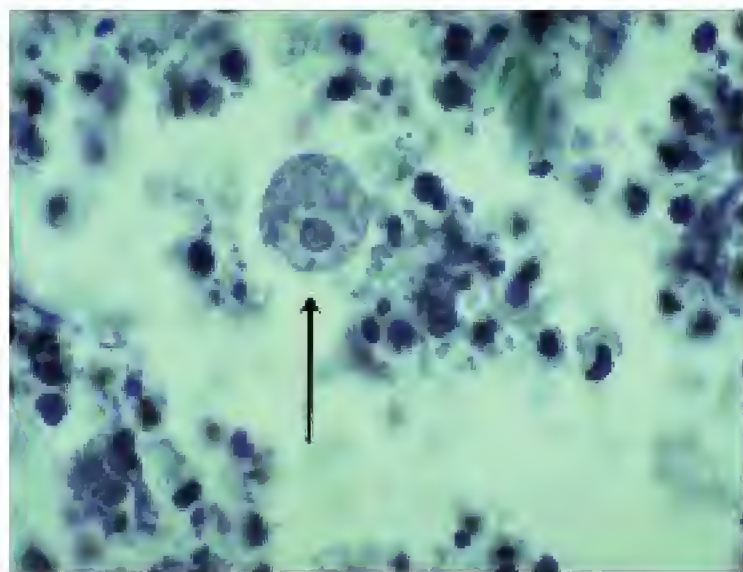


Fig. 10. 37. Infeksion me *Entamoeba histolytica* Fig. 10. 38. *G. lamblia* në sipërfaqe të mukozës.

Me progresimin e sëmundjes, mukozat me këto dentime, bëjnë duke ekspozuar një ulçeracion të madh, por gjithmonë me bazën më të gjere se sa gryka (krateri). Në fazat e hershme të sëmundjes këto dentime shoqërohen me përgjigje leukocitësh neutrofile, ndërsa në fazat e vonshme, ndodh nekroza koagulative me natyrë iskemike, që e shkatërron mukozën.

Në rreth 40 % të rasteve, amebat depërtojnë enët e gjakut dhe kësaj arrijnë më tej, ku zhvillojnë abscese solitare, ose multiple, që në mesin reaksione leukocitësh neutrofile dhe një reaksion marginal fibrinoz. Në vazhdim të përhapjes hematogene, amebat mund të arrijnë pulmonet, ku zhvillojnë abscese, shpesh të shoqëruara me fistula bronkopulmonare, që çojnë në eliminimin me kollë të gelbaze me ngjyrë çokollate. Në rast diseminimi embolik të amebave, mund të preken veshkat dhe truri, ku zhvillohen abscese.

#### Xhiardiaza.

Paraziti human *Giardia lamblia*, është protozoari patogen intestinal më i përhapur në bote, i shprehur klinikisht me dalje diarreike. Trofozoitet e xhiardias jetojnë në duoden, ku i japin origjinën kistes infektuese, një formë tjetër vitale e këtij paraziti, që eliminohet në mënyrë të vazhdueshme me materiet fekale.

Burimi i përhapjes të kësaj sëmundjeje është përdorimi i ujit të pijshëm të ndotur me kistë dhe nga kjo rrethanë epidemiologjike rezulton se ndër turistët që vizitojnë vendet ku ky infeksion është i përhapur si p.sh Bolivia, Peru, Peterbur-



gu dhe Moska, shumica kthehen nga keto udhetime me diarre e madje rezultojne pozitiv per kistet ne feciet, ose pozitiv per antikorpet specifike per xhiardian. Me shpesh xhiardiaza prek individa me nivele te uleta te IgA serike, ose me mungese teresore imunoglobulinash. Ne vecanti femijet, qe frekuntojne qerdhet, kopshtet e shtepite e femijeve, jane me te prekur nga infeksionet endemike te xhiardiases. Ekzaminimi i biopsive duodenale te ketyre te semureve, tregon prani te shtuar te xhiardias, qe e tapetizojne siperfaqen e mikrovileve te qelizave epiteliale (Fig.10. 38), ndersa kuadri morfologjik i mukozes mund te kete pamje normale, ose shpreh nje inflamacion kronik te moderuar limfocitar itraepitelial, me reduktim te mikrovileve, te shoqeruara me edeme dhe infiltrate inflamator te perziera ne lamina propria. Ne format me deficit imunoglobulinash, shfaqet hipertrofia e folikujve limfocitar te mukozes intestinale.

#### **Trikomoniazë.**

Eshte infektion parazitare venerian e shpeshte, e shkaktuar nga *Trichomonas vaginalis*, nje flagel i gjate 15 – 18  $\mu$ , i paisur me nje berthame e 3 deri 4 flagele te perparshme e nje flagel te pasem. Sistemi potent i flagelave, e ben kete parazit te levizi aktivisht ne mukozen genitale. Transmetimi i parazitit realizohet vetem nepermjet aktit seksual.

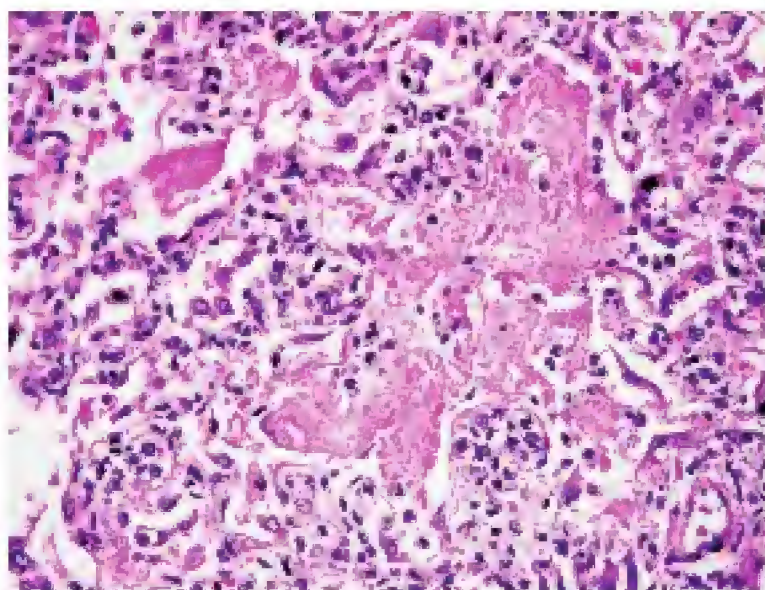


Fig. 10. 39. Pneumonia interstiziale nga pneumocisti i Carini.

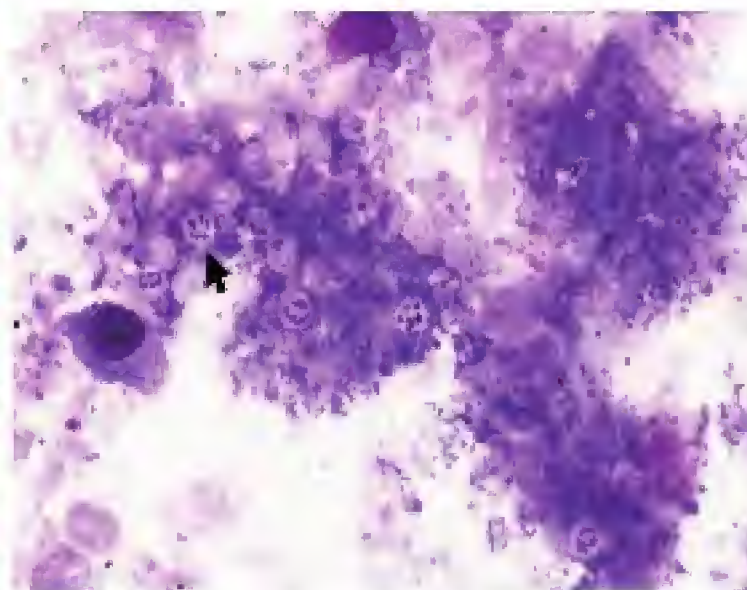


Fig. 10. 40. Pamja e pneumocisteve te ngjyrosur me Giemsa.

*Trichomonas vaginalis* eshte pothuajse nje komensal, qe shpreh shenja klinike vetem ne nje fraksion individesh te infektuar, sidomos ne bartesit e infeksioneve te fresketa. Kur demtimet inflamatore genitale jane te renda, atehere duhet te dyshohet per nje nderveprim te trikomonas me bakterie patogene. Demtimet e mukozes genitale paraqiten me hiperemi dhe edeme, madje nga nje here dhe me prani fshikash e granulash, te cilat diktuan emertimin “mukoza si luleshtrydhe”.

Mikroskopikisht, mukoza dhe submukoza hiperemike dhe edematoze eshte e infiltruar me limfocite, plazmocite dhe nga leukocite neutrofile. Ne kete mjedis inflamator jane te pranishme dhe trekomonat, qe duken qartesisht ne ngjyrimin me Giemsa.

#### **Pneumokistoza.**

Eshte semundje e shkaktuar nga *Pneumocystis carinii*, nje parazit oportunistik i kudondodhur ne mjedisin rrethues, i klasifikuar si protozoar, por me teper eshte i lidhur me myknat. Semundja merret me rruge aerogene nga njeriu i semure dhe shprehet ne forme epidemike, ose si infektion sporadik. Pothuajse te gjithë femijet ne moshe deri ne dy vjeç, permbajne antitrupa kunder *P. carinii*, por vetem femijet me malnutricion proteinik dhe adultet me imunoideficiency preken nga pneumonia interstiziale nga pneumokisti (Fig. 10. 33) dhe ne se nuk trajtohen ne



kohe mund të rrezikojnë jetën. Trofozoitet e pneumokistit, me permasa rreth 6  $\mu$ , me filopode të gjata, kanë aftësi të aderojnë me qelizat e epitelit alveolar, por nuk depertojnë në brendësi të tyre. Gjate ndarjes qelizore, parazitët formojnë kiste, që i mbushin hapsirat alve-olare, ku prania e tyre bëhet e dukshme në ngjyrimin me Giemsa (Fig. 10. 40).

Pneumonia nga pneumocisti, është e tipit intersticial, e cila dallohet nga format e tjera intersticiale, pasi ka hapsirat alveolare të mbushura me material eozinofil, me pamje shkumozë, amorfe, nga pneumokiste në proliferim, nga pneumocite të deskuamuara, si dhe nga eksudati proteiniko-fibrinöz, detrit qelizor, grumbuj eritrocitësh, limfocite, madje në ndonjë rast formohen dhe membrana hialine. Komponenti intersticial është i moderuar, i shprehur me infiltrate limfocitare, me zgjerim të septeve nga edema. Jo rrallë, kuadri i pneumonise nga pneumokisti nderlikohet me infeksione dytesore bakteriale, mykotike dhe virusale, sidomos nga citomegalovirusi, që e maskon demtimin paresor. Për të identifikuar praninë e pneumokistit, përdoret ngjyrimi me Giemsa, që ndihmon të evidentohen bërmat endokistike (Fig. 11. 40), kurse teknika e PAS i ngjyros paretet e kistit dhe orjenton në diagnozën e sëmundjes.

### 10. 7. 2. Protozoarët e gjakut dhe të indeve.

Një grup protozoarësh, për t'u riprodhuar, kanë si mjedis të përshtatshëm gjakun dhe indet, si p.sh plasmodi i malarjes, preferon vetëm eritrocitet. Këta protozoarë zoterojnë aftësinë të modifikojnë habitatin, duke zhvilluar cikle vitale komplekse në insekte, të shprehura me format ndërmjetese ekologjike, për të infektuar njeriun (malaria).

#### Malaria.

Është sëmundje infektive e përhapur në të gjitha vendet tropikale dhe subtropikale, e shkaktuar nga katër plasmodë, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum*, që i transmetohen njeriut nga mushkonjat e species anofele.

Përhapja botërore e malarjes vazhdon në ditët e sotme, si nga qarkullimi i lirë i individëve bartës të sëmundjes, ashtu dhe për faktin se parazitët, pasi invadojnë gjakun, mund të transportohen dhe nëpërmjet transfuzioneve me gjakun e marrë nga persona të infektuar. Te katër speciet e plasmodit zhvillojnë cikël seksual kompleks në insektet vektor, cikël që përfundon me prodhimin e sporozoit, që i injektohet organizmit të njeriut me pickim nga mushkonja. Vlen të theksohet se vetëm mushkonjat e seksit femër, kur ushqehen me gjakun e individit, kanë aftësinë të transmetojnë sëmundjen. Sporozoitet dallohen në aspektin antigenik nga të gjitha format e zhvillimit të parazitit dhe gjatë udhëtimit nga lekura në melç, janë të lëndueshëm nga veprimi i antitropave antisporozoit. Në brendësi të qelizës së melçise, plasmodi transformohet e ndahet dhe me pas hyjnë në rrjedhën e gjakut në formën merozoite, që është në gjendje të invadojë e të shumfishohet në brendësi të eritrocitit (cikël endoeritocitar).

Kjo rrethane biologjike, bëhet përgjegjëse për shprehjen anatomoklinike të sëmundjes. Merozoitet kur ndodhen në brendësi të eritrocitit, rriten dhe bëhen trofozoite dhe pasi ndahen, shndërrohen në skizonte. Këta të fundit, pasi çlirohen nga liza eritrocitare, shkojnë e parazitohen në eritrocite të reja, ku fillojnë një cikël të ri të formës aseksuale. Pas disa ciklesh intraqelizore, gjenerohen gametocitet, të cilët pas lizes eritrocitare mbeten të lira në qarkullimin e gjakut. Gametocitet kanë një jetë relativisht të gjatë dhe përfaqësojnë të vetmen formë të parazitit, që është në gjendje të vazhdojë ciklin në brendësi të mushkonjes, e cila kur do të pickojë njeriun e sëmurë, së bashku me gjakun thith edhe gametocitet e plasmodit.



Seicila nga speciet e plasmodit provokon nje semundje, ne nje fare menyre te dallueshme mes tyre, qe percaktohen nga zgjatja e ciklit aseksual intraqelizor te parazitit. Ne infeksionin me *Plasmodi vivax* dhe *Plasmodi ovale*, i semuri manifeston kriza etheje, qe zgjasin rreth tre dite (malaria treditore beninje) qe rralle here jane vdekjeprures.

Vlen te theksohet se *Plasmodi vivax* preferon vetem eritrocitet, qe kane determinantet antigenike te grupit te gjakut Duffy, per rrjedhoje individet me grup Duffy negativ nuk preken nga plasmodi vivax.

Ne rastin e infeksioneve nga *P. malariae*, kriza e etheve vazhdon kater dite (ethja katerditore beninje) e shoqeruar me periudha te gjata latence, ndersa infeksionet me *Plasmodium falciparum* jane me te renda dhe manifestohen me kriza etheje, qe zgjasin nga tre dite ne menyre ciklike (ethja treditore malinje), qe perkton me gjendjen e parazitemise, qe mund te behet shkak i vdekjes te disa prej te semureve.

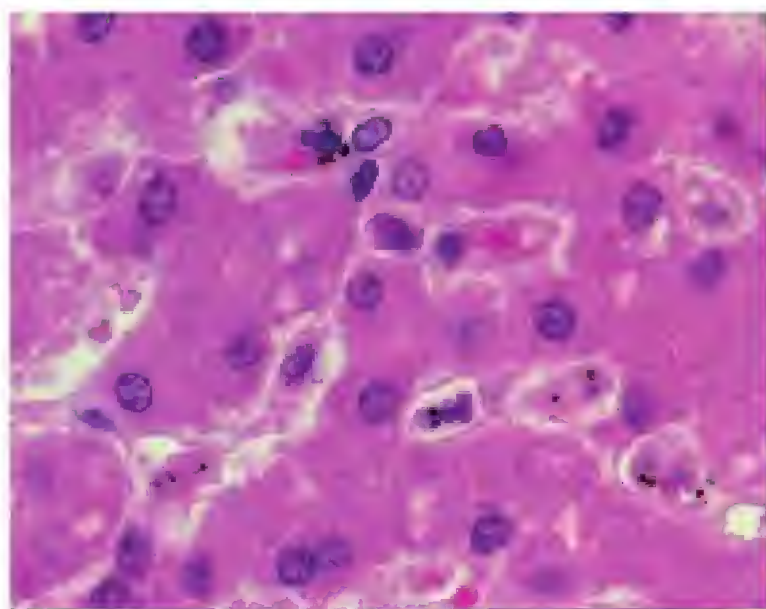


Fig. 10. 41. Pigmenti malarik ne melçi

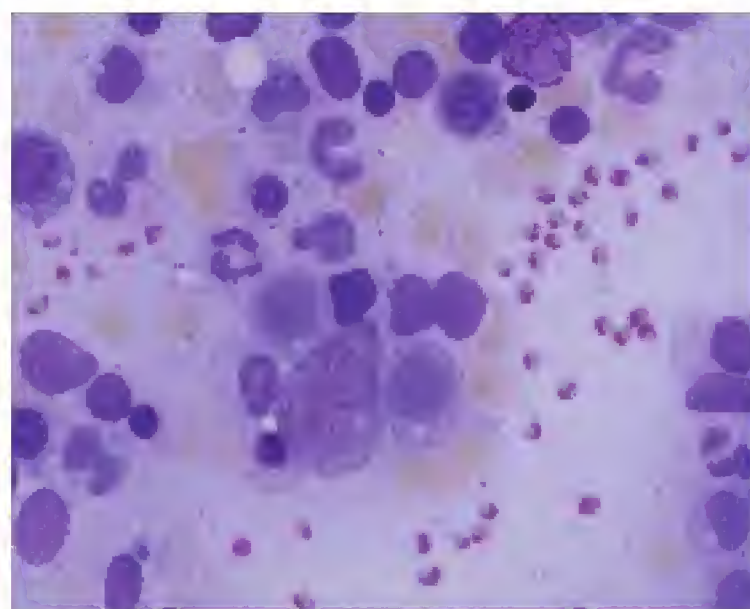


Fig. 10. 42. Leishmania ne strishia te gjakut

Ne te gjitha format e semundjes se malarjes, eritroliza shprehet me anemi te bashkeshoqeruar me çlirimin e pigmentit malarik (tretja e grupit hemi te hemoglobines nga ana e parazitit). Eritrocitet e shkaterruar, si dhe pigmenti malarik (hemozoina), kapen nga qelizat mononukleare te sistemit retikuloendotelial e nga makrofaget (Fig. 10. 41), duke provokuar splenomegali, hepatomegali, zmadhim te limfonodeve, si dhe pigmentimin (ngjyre kafe te erret) te organeve te prekura dhe te palces se kockave.

Ne fazat akute te semundjes shihet hiperemi e shprehur e organeve (shpenetka, melçia, palca e kockave etj), e shoqeruar me hipertrofi e aktivitet fagocitar te makrofageve, qe i zmadhojne organet respektive, madje brenda ne eritrocitet mund te identifikohet dhe paraziti. Keto demtime difuze e sidomos depozitimet e pigmentit granular malarik, provokojne zhvillimin e fibrosklerozes se organeve, qe shpreh dhe kronicizimin e semundjes.

Semundja e malarjes mund te preki SNC, ku zhvillon hiperemi, ekstravazate perivaskulare, vatra hemoragjie punktiforme, si dhe vatra te vogla nekroze te materies trunore, te rrethuara me proliferim te neuroglise e reaksione inflamatore kufizuese, qe perfundojne me formimin ne tru te granulomave te Dürck.

### 10. 7. 3. Protozoaret intraqelizore.

Grupi i protozoareve intraqelizore, kane karakteristikat e bakterieve intraqelizore te detyrueshem, qe shprehen me kronicizimin e infeksionit, me rezistence ndaj fagolizozomeve dhe me zhvillimin e disa formave klinike, te nderlidhura me kushtet e imunitetit qelizor te bujtesit. Format me te shpeshta jane:



### Leishmanioza.

Eshte semundje infektive e shkaktuar nga grupi i leishmanieve, qe jane parazite te vegjel nen 3 mikron diameter, intraqelizor, te dallushem ne seksionet indore, ose ne strishiot per pranine e dy pikave bazofile, qe jane njera berthama e tjetra cinetoblasti (mitokonder i modifikuar) (Fig. 10. 42). Manifestimet klinike te semundjes ndryshojne ne varesi te tipit te parazitit shkaktar dhe nga perkatesia endemike e rajonit ku eshte perhapur ky infeksion. Shkaktaret jane *L. donovani*, pergjegjese per leishmaniozen viscerale; *L. brasiliensis*, zhvillon leishmaniozen mukozokutane; *L. major* dhe *L. mediano*, qe shkaktojne leishmaniozen kutane, ose te ashtuquajturen pulla e Orientit.

*Leishmanioza viscerale* (Kala-azar – “ethja e zeze” nga gjuha Hindù), eshte semundje e rende sistemike e shkaktuar nga *Leishmania donovani*, me perhapje endemike ne Afriken Lindore, ne Azine Jug-Lindore dhe ne vendet Mesdhetare. Kjo semundje prek kryesisht femijet, ku manifestohet me hepato e splenomegali, limfadenopati, pancitopeni, ethe dhe humbje te peshes trupore.

Ne organet e prekura shtohen makrofaget (histiocitet), te cilet jane te zmadhuar, me citoplazmen te mbushur me parazite. Infektimi masiv nga leishmaniet i makrofageve te shpenetkes, shoqerohet me plazmocitoze intensive, sa shpesh maskon dhe arkitekturen normale te organit, ndersa prania e parazitit ne makrofaget e melçise, me kalimin e kohes çon ne zhvillimin e fibrozës progresive.

Makrofaget me permbajtje te parazitit ne citoplazeme, shihen dhe ne palcen e kockave, ne pulmone, ne traktin gastrointestinal, ne veshka, ne pancreas etj.

Te semuret me leishmanioza sistemike, gjate trajtimit, mund te manifestojne nje hiperpigmentim difuz te lekures se gjymtyreve, e quajtur (*leishmanioside dermica post kala-azar*), e shoqeruar me demtime papuloze e nodulare, qe histologjikisht perbehen nga grumbuj makrofagesh te mbushur me leishmanie dhe te rrethuara me infiltrate moderate limfocitare.

### Toksoplazmoza.

Eshte semundje infektive e shkaktuar nga *Toxoplasma gondii*. Bartsit e keij parazitit jane macet shtepiake dhe disa felix te eger, ne zorret e te cileve behet riprodhimi seksual i parazitit, qe çon ne prodhimin e oocisteve fertile, te cilet pasi eliminohen me jashtqitjet, behen infektuese per shume kafshe, perfshi dhe njeriun. Format indore te *T. gondii* (permasa 3 x 6 µ), perfaqesohen me takizoitin qe ka trajte harku, ose forme kiste, qe jane transmetuesit e infeksionit ne kafshe dhe per njeriun. Infektimi behet nepermjet perdorimit te mishit te papjekur, ose te pjekur keq, te kafsheve te semura. Kjo forme e ciklit jetesor te ketij paraziti ka ndikuar qe toxoplasma te perhapet pothuajse ne te gjitha kafshet mishngrenese dhe te njeriu, madje ne USA rezulton se 15 – 50 % e popullates permbane antitrupa antitoksoplazma. Ne te rriturit imunokompetentë, toksoplazmoza ka ecuri te lehte, me shprehje subklinike, qe shpesh sherohet spontanisht.

Format me te renda te semundjes zhvillohen ne fetuset, ne femijet dhe ne adultet me renie te forcaave imune, ne te cilet, toksoplazma shkakton demtime destruktive ne tru dhe ne sy, qe çojne ne verbim. Kjo rrethane epidemiologjike ka diktuar, qe grate shtatzena te shmangin kontaktin me mace te infektuara e te mos perdorin ne ushqim mish te pa pjekur ose te pjekur keq. Fillimisht paraziti perhapet nga qeliza ne qelize, ne forma takizoite dhe ne vazhdim multiplikohe brenda nje qelize te vetme, ku krijon formen kistike mikroskopike, qe ne fakt eshte qeliza “mëndeshë” e vdekur, e mbushur me qindra bradizoite.

Dallohen disa forma kliniko morfologjike te toksoplazmozës:

- *Infeksioni akut*, zhvillohet ne individa normale dhe ne adulta, i shprehur me limfadenopati me, ose pa ethe, qe shpesh imiton limfomat ose nje infeksion viral.



Kuadri morfologjik prezantohet me triaden: hiperplazi folikulare, proliferim fok-al i limfociteve B dhe grumbullimi fokal i makrofageve, qe shnderrohen ne qeliza epiteloide, me shperndarje difuze, por qe nuk formojne granuloma.

Diagnoza bazohet ne ekzaminimet histopatologjike te limfonodit te hequr, ku identifikohet prania e takizoiteve, disa prej te cileve, shihen ne brenda qelizave gjigande multinukleare (Fig. 10.43).

- *Forma e rende febrile*, prek kryesisht femijet dhe rralle adultet, ne te cilet shprehet me pneumoni, hepatite, madje dhe me perikardite.

- *Infeksioni matern (ametar)* ne fazen e pare te shtatzanise, mund te jete asimptomatik, por kur prek placenten mund te shkaktoje lindjen e femijes se vdekur, ndersa kur foshnja lind gjalle, ka ikter neonatal, pneumoni, miokardite, encefalite, qe shpesh çojne ne vdekje.

Ne rastet kur femija mbijeton, atehere toksoplazma shkakton demtime ne tru, te nderlikuar me hidrocefali, prapambetje mendore, epilepsi, shurdhim e demtime te tjera neurologjike permanente. Ne tru, formohen nyje mikrogliale, qe permbajne ne brendesi takizoitet. Qelizat gliale me takizoitet, vendosen rreth ventrikujve dhe te akue duktit Silvi, ku shoqerohen me nekroza te shtrira, me tromboza vaskulare dhe inflamacione intersticiale intensiv. Demtimet trumore ne femijet qe mbijetojne, pesojne dukuri kalçifikimi dhe me pas behen shkak i epilepsise.

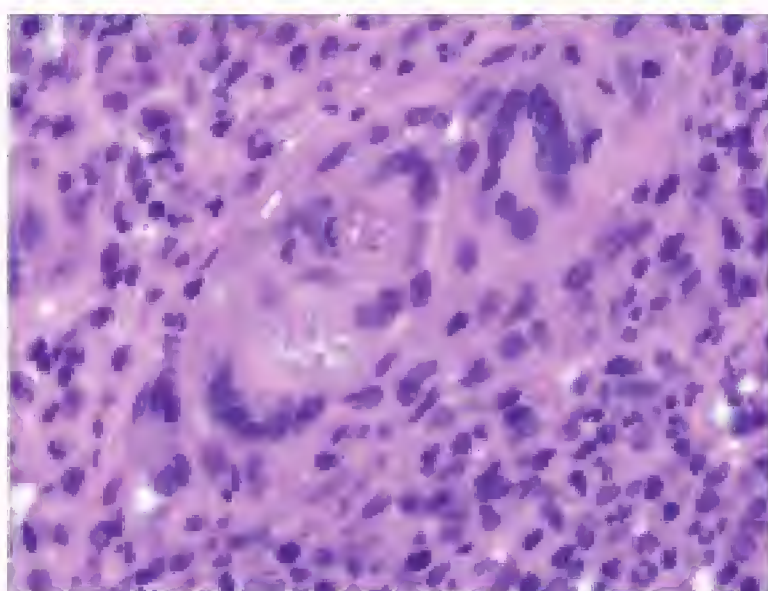


Fig. 10. 43. Qeliza gjigande, qe pemban ne brendesi Toxoplasmosis Gondii.

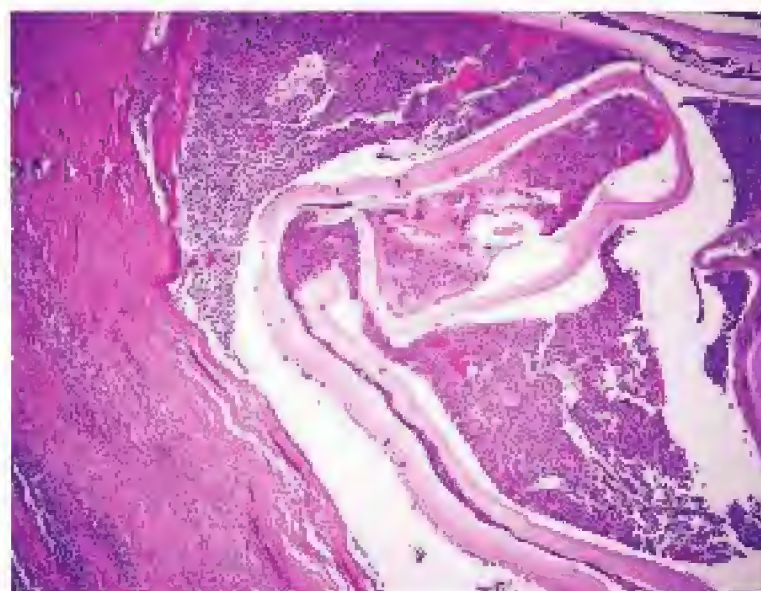


Fig. 10. 44. Ekinokoku i rrethuar me kapsul fibrotike.

- *Infeksioni nga toksoplazmoza ne adultet me gjendje imunodepresioni*, nderlikohet me encefalit akut progresiv, gjendje kome, qe shpesh eshte e pakthyeshme.

- *Forma kronike e toksoplazmozes* dhe pse e rralle, shprehet me demtime te renda koroidoretiniti, qe perfundon me shkaterrimin e retines dhe per pasoje me verbim, ose me glaukome, madje keto demtime shihen dhe ne te senure te mje-kuar me kortizonike.

## 10. 8. SËMUNDJET NGA HELMINTET.

Helmintet perfaqesojne nje grup endoparazitesh, me permasa me te medha e biologjikisht me te evoluar se mikroorganizmat e tjere infektues (bakterie, viruse, rikecie), qe kur prekin njeriun krijojne probleme me teper te lidhura me jetegjatesine, se sa nga shumfishimi i tyre ne organet bujtese. Riprodhimi i helminteve kryhet nepermjet vezeve, ose me larvat, qe e plotesojne ciklin e tyre ne mjedis, ose nepermjet bujtesve ndermjetes dhe transportues para se te infektojne njeriun. Helmintet kane specifitet per bujtesit, si per speciet ku parazitojne dhe ku bejne



riprodhimin seksual, ashtu dhe për bujtësit ndërmjetës, e transportues ku riprodhimi ka karakter aseksual.

Në rrethanat e përhapjes endemike të helmintëve, shumica e individëve bëhen bujtës të një numuri të vogël krimbesh, që shprehin simptomatologji të varfër dhe vetëm një pakicë subjektësh të infestuar manifestojnë shenja klinike tipike. Helmintët kanë incidence të lartë, sidomos në popullatën, që jeton në kushte të keqja higjieno-sanitare. Llogaritet se vetëm nga askaridet vuajne 400 milion dhe nga shistosoma mbi 250 milion banorë, të cilët në fakt konsiderohen të prekur nga këta parazitë, se sa të semurë nga këta krimba. Në varësi të habitatit, helmintët ndahen në dy grupe:

a. *helminte intestinale*, që sillen si kommensal, si “patogjen aksidental”, ose si oportunist, ndërsa kur janë numeroze bëhen patogjen virulent. Disa krimba të zorreve prodhojnë larva, që migrojnë nëpërmjet indeve, ndërsa krimbat në formë shiriti parazitohen si në zorre dhe në inde, në varësi të rolit, që ka njeriu si bujtës terminal ose si ndërmjetës;

b. *helminte të gjakut e të indeve*, të cilët janë grup i vogël dhe ndërmjet tyre rasti më tipik është *Trichinella spiralis*.

#### 10. 8. 1. Krimbat e rrumbullakët të zorreve (Nematodet).

Helmintët adultë të zorreve, që prekin njeriun, mund të provokojnë sëmundje me disa mekanizma, p.sh konkurojnë organizmin bujtës për lëndët nutritive, si ndodh me *Diphyllobothrium tatum*; krijojnë bllok mekanik, ose çpim të traktit gastrointestinal (*Askaridet*); thithin gjakun (*Ancylostoma duodenale*); formojnë demtime inflamatorë dhe gjendje malabsorbimi intestinal (*Strongyloides stercoralis*), ose shkaktojnë reaksione hipersensibiliteti, gjendje që krijohet kryesisht nga larvat, që për të invaduar në indet, pesojnë disa mutacione, deri sa arrijnë maturitetin në zorre. Gjate këtyre proceseve, larvat invazive me pak rezistente, demtohen e për rrjedhojë leshojnë antigenet, që nxisin kompleksin e reaksioneve imune. Me këtë mekanizëm lidhet eozinofilia, që shpreh përgjigjen imunitare të organizmit të njeriut ndaj antigjeneve helmintik, që si dihet janë glikozilate.

##### Askaridoza.

Shkaktohet nga *Ascaris lumbricoides*, paraziti më gjatësi mbi 20 cm dhe më i shpeshti i krimbave të rrumbullakët në zorre, që transmetohet ndërmjet njerezve me rrugën oro-fekale. Larvat e eliminuara me jashtëqitje, lirohen kur vezet e krimbit gëlltiten dhe arrijnë në stomak e më pas migrojnë në intestin, ose në pulmone me rrugën laringeotrakeale, ku maturohen në formën adultë.

Si komensal i zorreve, askaridi nuk shkakton sëmundje dhe kur vdes eliminohet spontanisht. Në rrethana të veçanta, shkakton një seri demtimesh të shprehura me shenja klinike të shumta. Kur ndodh hyrja e perseritur e larvave të askaridit në organizëm, individë shfaq astmë dhe urtikarie, të provokuara nga antigjeni polisaharidik i këtij paraziti, i cili nxit riprodhimin e antitrapave të tipit Ig E.

Prania e shumë askaridesve, mund të shkaktojë bllok të një segmenti zorre (ileus mekanik), ndërsa kur larvat hyjnë në lumenin e apendiksit, karahas dukurive infamatore të manifestuar me apendicit akut kataralo-flegmonoz, mund të ndodhi çarje e apendiksit, çka nderlikohet me peritonit fibrimozo-purulent, ku në brendësi të eksudatit gjenden vezet dhe vete askaridi.

##### Trikuriaza.

Shkaktohet nga *Trichuris trichiura*, një krimb i rrumbullakët i zorres, më gjatësi 5 cm, i paisur me një skaj të përparshëm të holle (kamxhiku i trikuris), që shërben për fiksimin e parazitëve në kriptet e mukozës, ku formon një masë villoze. Trikiuris është parazit i shpeshtë dhe i përhapur, që merret nga njeriu me



rruge oro-fekale dhe kur jane ne nmer te madh shkaktojne semundjen e trikuriazës, sidomos ne femijet me prapambetje mendore, ne te cilet krimbat shkaktojne edeme te mukozes intestinale, qe manifestohet me diarre persistente e tenezma dhe me bllokim te tranzitit te zorreve e prolpas te rektumit.

#### **Oksiuriaza.**

Shkaktohet nga *Enterobius vermicularis*, i quajtur krimbi i rrumbullaket ne trajte gjilpere, i gjate mezatarisht 13 mm, i cili preferon zorret, sidomos rektumin, madje eshte pergjegjes i kruarjes anale gjate nates. Ky krimb transmetohet ndermjet femijeve, qe flejne e luajne se bashku, madje dhe ne adultet. Femrat e ketij krimbi, gjate nates migrojne per nga lekura anale, ku depozitojne vezet, duke provokuar kruajtje intensive dhe pagjumesi ne femijet e prekur dhe ne raste te rralla migrimi arrine vaginen e me pas ngjiten ne niter deri ne tubat e Fallopit e ne peritonin pelvik. Depozitimi i vezeve ne organet gjenitale, shkakton inflamacione kronike granulomatoze me cikatrice deformuese.

#### **10. 8. 2. Krimbat e rrumbullakët të indeve.**

Helmintet intestinale, per te mbijetuar ne zorret, kane fituar aftesi pershtatese per t'i rezistuar lengjeve tretese te traktit gastrointestinal dhe me pas ndikojne ne krijimin e nje varg demtimesh. Ndryshe nga ky grup, helmintet indore kane zhvilluar e perpunuar mekanizma me te nderlikuar, qe veprojne aktivisht te shmangin mbrojtjen qelizore dhe sulmin nga antikorpet e bujtesit e ne kete menyre krijojne kushte per te demtuar indet ku parazitojne. Nder helmintet e rrumbullaket indor me te shpeshtet rendisim:

#### **Trikinzoza.**

Eshte semundje e perhapur ne te gjithë boten, e cila merret nga njeriu kur perdor per ushqim mishin e derrit, qeka kistat e gjalla te *Trichinella spiralis*. Kur mishi i ndotur me kistat e parazitit arrine ne stomak, nga veprimi proteolitik i lengjeve, tretet pareti i kistes, kesisoj çlirohet larva, e cila ngjitet ne mukozen e duodenit. Kur helminti maturohet ne zorre, shkakton enterite katarale kalimtare dhe malabsorbim. Nje jave pasi paraziti kopjohet, prodhohet nje sasi e madhe larvash, qe depertojne enet limfatike e me pas arrijne ne gjak dhe kesisoje shperndahen ne organe te tjera, duke shkaktuar demtime qelizore difuze si ne pulmone, ne zemer, ne tru, ne qelizat e muskujve te skeletit, sidomos ne muskujt me aktivitet te larte, qe jane nje mjedis i pershtatshem per rritjen dhe maturimin e tyre, perçka quhen dhe qeliza "mendesha". Kur lokalizohen intraqelizore, larvat mbeshillen me nje membrane te perpunuar nga qeliza muskulare, e cila ruhet gjate gjithë jetes se larves, madje dhe me vite.

Kur larva dhe qeliza "mendeshe" vdesin, ne indin muskular shperthen nje reaksion inflamator limfocitar dhe eozinofilik. Me kalimin e kohes larva e vdekur mund te kalcifikohet.

Gjate fazes invazive te trikonozes, shkaterrimi qelizor mund te jete difuz, sidomos ne zemer, ku zhvillohen demtime inflamatore akute te tipit miokarditi intersticial, ku larva nuk kistohet dhe shkakton nekroza te qelizave miokardiale, te shoqeruara me infiltrate eozinofilesh dhe qeliza gjigande, qe ne kompleks keto demtime perfundojne me cikatrice fibroze.

Ne pulmone, larvat zhvillojne edeme dhe vatra hemoragjie, qe shoqerohen me infiltrate neutrofilesh dhe eozinofilesh.

Invazioni i SNC shkakton infiltrim limfocitar e mononuklear te leptomeningeve, ndersa ne brendesi te materies trumore nxit glioz fokale rreth kapilareve, te shoqeruara me infiltrate limfocitesh dhe eozinofilesh. Ne brendesi te ketyre vatrave, shpesh here identifikohen larva nekrotike.



**Filiariaza.**

Ka përhapje të gjere endemike në zonat e ulta dhe bregdetare tropikale, që janë të pasura me insekte. Filiariaza tropikale paraqitet në tre forma: a. *Filiariaza limfatike*, b. *Onkocerkozia* dhe c. *Infestimi minor tropikal*.

Filiariaza limfatike ka prekur në bote mbi 250 milion banorë, onkocerkozia 40 milion afrikane, ndërsa në vendet e tjera rastisja e sëmundjes është sporadike. Filiariet janë nematode me formë shiriti, fenra e të cilave prodhon mikrofilarie në brendësi të limfes, të gjakut dhe në lekure. Kur kapen nga insekte, që përkrijnë subjektet e infestuar, mikrofilariet e ndryshojnë formën, duke u modifikuar në larva infektuese, gati për të kaluar në bujtë të rinj. Kur insekti e përkrijnë njeriun e fut në lekure parazitin nëpërmjet fëçkës.

Filiariaza humane, mbijeton për shumë vite dhe po nuk u mjekua, vazhdon prodhimin e rregullt të mikrofilariëve, por në formën limfatike vetëm një pjesë e të sëmurëve manifeston parazitimin. Larvat infektuese, vete krimbi dhe mikrofilaria, kanë antigenet e veta, por dhe antigenet komune. Përgjigjia imunitare ndryshon nga individ në individ dhe nga ecuria e klinike e sëmundjes.

Filiariaza limfatike shkaktohet nga *Wuchereiria bancrofti*, me gjatësi 10 cm, e përhapur në të gjitha vendet tropikale, me veçori, që nuk njihet asnjë kafshë që mund të shërbejë si rezervë natyrore, por dihet se mikrofilaria i transmetohet njeriut me mushkonjën *Culex Fatigans*.

*Forma akute e sëmundjes* zhvillohet pak muaj pas infestimit. Filiaria preferon parazitimin në enët dhe nyjet limfatike, ku shkakton infamacion akut të shprehur klinikisht me kriza ethe, me limfagoit të një prej gjymtyrëve, me limfadenopati të dhimbshme, fryrje e dhimbje të skrotumëve, urtikarie dhe eozinofili.

*Filiariaza kronike* ka simptomatologji me të pasur, e shprehur me limfedema të skrotumit, të penisit ose të vulvës, të këmbeve deri dhe të gjirit e të kraheve, që zhvillohen si rezultat i stazës limfatike, në terren të inflamacionit produktiv të vazave limfatike. Shpesh zhvillohet hidrocele dhe në rastet e rupturave të enëve limfatike, ndodh grumbullimi i kiloz në skrotumë, nën lemurë, por me shumë në gjymtyret e poshteme. Keto demtime nderlikohen me fibroze subkutane dhe hiperkeratoze epidermale, të manifestuara me një demtim kompleks të quajtur elefantiaza (e ngjashme me këmbën e elefantit). Në keto raste, në ekzaminimin mikroskopik të enëve limfatike dhe në limfonodujt e demtuar, mund të shihen filariet adulte të gjalla, të vdekura ose kalçifikuara, të shoqëruara me elemente inflamatorë mononuklear dhe eozinofile, sidomos në rastet me funikuloepidimit.

**10. 8. 3. Krimbat e sheshtë (Cestodet).**

Cestodet, ose platelmintet, janë parazite intestinale me permasa gjigande, që mund të arrijnë gjatësi 3 - 6 m. Krimbat e sheshtë janë të pasur me një koke të vogël, që gjeneron në vazhdimësi distale proglotite kuadrate, të artikuluar me tyre, duke formuar trupin gjithmonë në rritje të parazitit. Njeriu infestohet nga dy forma: a. krimbi i sheshtë i maturuar i ngjitur me parietin e zorrës; b. forma larvale, që invadon organe, ku zhvillohet cestodiaza larvale.

**Teniaza.**

Ndërmjet specieve të krimbave të sheshtë, këtu prej tyre shkaktojnë sëmundje intestinale të njeriut: *Taenia saginata* (Tenia e kaut), *Taenia solium* (T. e derit), *Hymenolepis nana* dhe *Diphyllobotrium latum* (Teniat e peshkut).

Infestimi nga keto krimba është i përhapur në bote dhe lidhet me konsumimin e nishit të gjedheve, nishit të peshkut të pjekur keq dhe që përmbajnë keto parazita. Pra kafshet janë bartës ndërmjetës, që kanë në muskuj kisten e larvës, e cila kur arrijnë në traktin gastrointestinal të njeriut, e liron larvën, që maturohet në



formen adulte ne lumenin e zorres, ku ngjitet me ane te venduzave te kokes. Teniat adulte jane parazita hermafrodit te pershtatur mire ne mjedisin e zorreve. Demtimet nga taenia saginata manifestohen me grumbullimin e masave te krimbit, qe shkaktojne bllokimin e tranzitit intestinal, ndersa nga perthithja intensive e vitaminës B12, çojne ne zhvillimin e anemise megaloblastike.

#### **Cisticerkoza.**

Njeriu eshte bujtesi definitiv i formes adulte te *Taenia solium*, e cila merret kur konsumohet mishi i derrit i infestuar me kete parazit. Nga ana tjeter njeriu mund te behet dhe bujtes ndermejtes, kur gelltit veze te tenias, te pranishme ne perimet, ose ne rastet e vetëndotjes nga mungesa e nje higjiene personale e pershtateshme. Ne keto rrethana, sejcila veze e gelltitur gjeneron nje embrion, qe pasi kalon mukozen e zorres, hyne ne gjak dhe arrine organet (melçia, pulmonet, zemra, truri etj.), ku transformohet ne larve kistike (cisticerco). Kista, ka parete te pasur me glikoproteina, permban ne brendesi larven, qe eshte e zhytur ne nje leng kistik te qarte. Kur cisticerkoza implantohet ne organe, mund te çojë ne formimin e granulomes, qe peson ciklizime fokale ose kalifikohet.

Kistat vitale te *T. solium* nuk shprehin shenja klinike, por mund te ngaterrojnë mbrojtjen imunitare te organizmit, duke prodhuar teniastatina, qe eshte frenues i serinproteazave, qe pengojne aktivizimin e faktoreve te komplementit, ndersa enzima paramiozina nderet rrugen klasike te aktivizimit te komplementit.

#### **Ekinokokoza (semundja e qenit).**

Shkaktohet nga nje krimb i sheshte adult, me permasa te vogla i gjinise *Echinococcus*, qe infeston njeriun aksidentalisht kur ai gelltit vezet e ketij paraziti te leshuara ne mjedis nga qeni. Vezet e ekinokokut, pasi arrijne ne duoden, çahen e lirojne embrionin, qe invadon mukozen duke hyre ne degezimet e venes porta e kesisoj arrijne melçine ku impiantohen fillimisht dhe me pas arrijne ne organe te tjera si ne mushkeri, tru etj. Pas nje periudhe te gjate rritje ne heshtje, ne inde do te formohet nje kist i madh hidatitidik, qe shtyp parenkimen e organit bujtes, ndersa kur leshon lengun kistik, nxit reaksione allergjike, ose riprodhon “kista bija”. Ekzistojne tre tipa ekinokoku:

- *Echinococcus granulosus*. Zhvillon kiste hidatitidike unilokulare (nje dhome). Eshte forma me e shpeshte, qe e ploteson ciklin ne qent dhe ne dhent. Rreth 65 % e kisteve nga Ekinokoku granuloz lokalizohen ne melçi, 5 – 15 % ne mushkeri e te tjeret ne tru, ne kocka e ne organe te tjera. Larvat e ekinokokut mbeten ne kapilaret e organeve, ku nxisin nje reaksion inflamator te perbere nga monocite dhe eozinofile. Nje pjese e larvave shkaterrohen ne inde, ato qe mbijetojne rriten e formojne kiste, qe fillimisht jane mikroskopike, por me kalimin e kohes e kryesisht pas 5 vitesh, zmadhohen e marrin permasa deri 10 cm. Pjesa e jashtem e kapsules eshte opake laminare, ndersa ne faqen e brendeshme ndodhet shtresa gjenerative e nukleuar, qe pas 6 muaj zhvillon “kiste bija”. Hapsira e kistes mbushet me nje leng te kthjellët. Ne faqen e jashtem te kapsules zhvillohet nje reaksion inflamator i perbere nga qeliza mononukleare, eozinofile, qeliza gjigande te tipit te trupave te huaj dhe fibroblaste, qe me kalimin e kohes shnderrohen ne nje strukture fibrosklerotike, qe sherben si nje kapsul per kisten (Fig. 10. 44). Ne rastet kur kista implantohet ne pulmone, mund te erozionoje paretin e bronkut dhe atehere permbajtja eliminohet ne menyre dramatike me kolle, ndersa kur kjo permbajtje derdhet ne nje vaze gjaku te mushkerive, shkakton emboli fatale me shock anafilaktik.

- *Echinococcus multiloculari* (alveolare). I transmetohet njeriut nga urithi dhe nga qent e rrugeve. Kjo forme karakterizohet me riprodhim te pakontrolluar te kisteve, qe invadojne masivisht melçine.



- *Echinococcus vogeli*. E kryen ciklin jetesor në qent rrugaçe, ndërsa te njeriu bëhet përgjegjës i kistave hidatidike multilokulare (është sëmundje e përhapur në vendet e Amerikës Latine).

#### 10. 8. 4. Trematodet.

Krimbat e sheshte dhe trematodet hematikë në forme larve dhe adulte, gjatë evolucionit kanë përpunuar enzima, që i shkaterrojnë imunoglobulinat e bujtesit, duke çuar në harxhim të faktoreve të komplementit serik e të faktoreve të koagulumit. Kur leukocitet bien në kontakt me sipërfaqen e këtyre krimbave, fillojnë t'i fagocitojnë strukturat e mbuleses, por nuk arrijnë ta perfundojnë këtë proces, pasi shkeputen të shtyre nga efekti turnover i glikoproteinave dhe i fosfolipideve, që përmbajnë në sipërfaqe këto krimba.

Helmintet e tjere të këtij grupi prodhojnë substanca, që bllokojnë qelizat imunokompetente të bujtesit dhe aktivizojnë qelizat T supresore, duke e mbytur përgjigjen imunitare të organizmit.

##### Fashiolaza.

Shkaktohet nga një krimb trematod hermafrodit, i quajtur *Fasciola hepatica*, që është pershtatur te jetoje normalisht në delet dhe viçat. Infektimi me fasciola hepatica ndodh kur pihet uji i ndotur me formen metacerkate të parazitit. Faza akute e sëmundjes shprehet me ethe e dhimbje të fortë barku, të provokuara nga migrimi dhe maturimi i krimbave në duktin koledok, në veshikën biliare dhe në duktet biliare intrahepatike; ndërsa faza kronike shprehet me shenjat e bllokimit të vijave biliare (ikter, kolikë biliare). Paraziti adult ka formën e një gjethe, me gjatësi 4 cm, me veti të nxisi inflamacion të indit, bllokim dhe zgjerime të pëmes biliare, ku duktet pesojnë trashje të konsiderueshme të pareteve.

Fashiola çliron në melçë sasi të mëdha proline, që mendohet se nxit hiperplazinë dhe fibrozën e dukteve biliare dhe të epitelit të veshikës biliare. Vezet e parazitit eliminohen me jashtëqitjet. Gjatë fazës së migrimit, fasciola zhvillon tragat (shtigjet) nekrotiko-hemoragjike në inde, që perkojnë me shtegtimin e parazitit në vijat biliare, të cilat janë të dukshme nën kapsulën e melçisë. Prania e këtij paraziti dhe modifikimet që pëson melçia, shprehen me hepatomegali.

Dëmtimet akute nga paraziti dominohen nga elemente inflamatorë polimorfonukleare dhe përgjithësisht perfundojnë me shërim, duke lënë në disa zona cicatrice të vogla. Kolecistiti e kolangiti kronik nga fasciola, shprehen me cikatrizim dhe bllokim të vijave biliare, të shoqëruara me infiltrate eozinofilike lokale dhe hiperplazi të epitelit veshës të duktuseve biliare, që formojnë invaginacione të shumta. Në melçinë e njeriut, fasciola shkakton perikolangite dhe fibroza periportale, por këto dëmtime janë minimale dhe nuk krijojnë pasoja serioze.

##### Shistomiaza.

Është sëmundje e endemike e vendeve tropikale, ku jetojnë disa lloje kermilla uji, që shërbejnë si bujtes ndërmjetës për këtë parazit, ndërsa njeriu infestohet gjatë kontaktit me ujin e ndotur. Njeriu preket nga 6 specie të ndryshme shistozomash, ku me kryesoret janë *Schistosoma mansoni* (Afrika, Amerika Latine, Karaibet, Lindja e Mesme), *Schistosoma japonicum* (Kina, Japonia, Filipinet) dhe *Schistosoma haematobium* (Afrika, Lindja e Mesme).

Nga ky parazit janë prekur 250 mijë individë, nga të cilët rreth 5 % janë të formes së rende, ndërsa rreth 280 000 vdesin çdo vit nga kjo sëmundje. Larvat e shistozomes (cercarie) notojnë në ujrat dhe depertojnë në lekuren e njeriut me ndihmën e një enzime të fuqishme, që derdh larva, e cila e degradon shtresën keratinike të lekures. Pasi hyjnë në lekure, larvat çlirojnë një glikokaliks të sipërfaqes, që e mbron mikroorganizmin nga goditje osmotike. Nga ana tjetër, glikoka-



liksi njihet nga antitruapat antishistomiaza dhe njekohesisht aktivizon faktoret e komplementit serik me ruge alternative.

Gjate migrimit ne rrjedhen e gjakut, larvat e kapercejne parenkimen e mushkerive e me pas shkojne e lokalizohen ne sistemin e venes porta, ku zhvillohen e behen shistomiaza adulte mashkull e femer. Femrat prodhojne çdo dite mijera veze, rreth te clave, indet reagojne duke formuar granuloma fibrose (shih granuloma e parazitit). Disa nga vezet kalojne nga vena porta ne intestin e me pas ne kolon, nga eliminohen me materiet fekale, qe ndosin ujrat dhe aty plotesojne ciklin e tyre jetesor.

Shistosomat adulte nuk zhvillojne reaksione indore sinjifikative, por kur vdesin, ose kur vriten nga medikamentet, atehere prodhojne granuloma te medha nekrotike, te diseminuara, megjithese keto demtime jane pak per te justifikuar simptomatologjine klinike te semundjes. Nga ana tjeter, vezet e parazitit, nepermjet mbeshtjelleses poroze, leshojne antigene te tretshem duke provokuar shfaqjen e imunitetit qelizor dhe fenomenet e hipersensibilitetit.

Vezet e shistosomes pasi ndalohen ne vazat e vogla, rrethohen nga nje reaksion granulomatoz intensiv i perbere nga makrofage, limfocite, leukocyte neutrofile dhe eozinofile. Kur demtimet kane ecuri kronike, dimensionet e granulomave zvogelohen nga nderhyrja e kompleksit rregullator te imunomodulacionit. Pas disa javesh, vezet e shistosomave vdesin dhe shkatërrohen nga indi bujtes, ndersa granulomat sherohen me ose pa cikatrice fibrose, ndersa granulomat e reja vazhdojne te rishfaqen deri sa te vriten, ose te behen sterile parazitet adulte.

Pra, granulomat e shistosomave jane "fabrika" imunologjike dhe biokimike, sepse vezet prodhojne antigene dhe perberes somatik, qe nxisin çlirimin e enzimave, limfokinave dhe te mediatoreve te tjere bioaktive.

*Shistomiaza akute* te njeriu manifestohet me ethe, qe arrine kulmin rreth 2 muaj pas infektimit. Pergjigjia T-Helper ne kete faze te pare, dominohet nga limfocitet TH-1 dhe IFN- $\gamma$  te prodhuara nga qelizat T, te cilat nxisin makrofaget te prodhojne nivele te larta te TNF pirogene, si dhe citokinat IL-1 e IL-6.

*Shistomiaza kronike* shoqerohet me mbizoterim te limfociteve TH-2 edhe pse persistojne qelizat TH-1. Nxitja dhe aktivizimi i limfociteve TH-2 i dedikohet proteinave te vezes se parazitit, qe ngacmojne mastqelizat te prodhojne IL-4, e cila nga ana e saj nxit limfocite TH-2 te tjera, qe e zgjerojne reaksionin. Pra, ne zhvillimin e granulomes nga ky parazit, marrin pjese te dy limfocitet T-Helper.



# LITERATURA

01. Abbas R, Lichtman e Pober. Immunologia cellulare e molecolare. Cp 12 "Il sistema del complemento"; Cap. 13, "Meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata", Cap. 15 "Immunità ai microbi". Cap. 14 "Meccanismi effettori dell'immunità umorale". 4-ediz. 2002 Ed. Piccin - Italy.
02. Afrim Tabaku, Silvana Bala: Sindroma respiratore akute e rende. Botim ILAR – Tirana: 2004
03. Alberts B, Johnson A, L. Julian, R. Martin, R. Keith, W Peter: Molecular Biology of Cell: 4<sup>th</sup> ed. New York: Garland Publishing: 2002.
04. Alia L. Analisi morfologica, morfometrica, immunoistochimica e di biologia molecolare del carcinoma a cellule squamose dell'esofago. Università di Siena. 2000 (Dissertazione)
05. Alia L, Perrone A, Cintonino M, Tripodi S, Pergola L, Santopietro R, Chang F, Shen Q, P. Tosi, Syrjanen K.  
Influence of morphometric parameters and etiopathological factors (HPV) infections in the behaviour of oesophageal squamous cell carcinoma. A study of 272 cases from the High incidence area of Linxian – China. *Europ. Journ Histochemistry*: 1999, vol. 43. 28
06. Alia L. Biomorfologia di apoptosis. Monografia "Ginecologia". Roma. 2003, 89 - 102
07. Alia L, M. Pettini, L. Hako, K. Scherfeld. Orthokeratinized Odontogenic Cyst vs Typical Odontogenic Keratocyst. (clinicopathological & immunocytochemical study of 58 cases). *Rivista Italiana di Chirurgia Maxillo – Facciale*, 2000, X, 1, 35 - 41
08. Alia L, M. Pettini, L. Hako, S. Bartolommei. Central Calcifying Odontogenic Cyst (Report a Case with clinicopathological and Immunoistopathological Study) *Rivista Italiana di Chirurgia Maxillo – Facciale*, 2001, XI, 3, 45 - 48
09. Alia L, M. Pettini, I. Casorelli, D. Passali. Cisti odontogene del mascellare superiore. *Riv. Ital. Orl. Aud. Fon. Vol. XXIII – n 3-4*. 2003, 89 - 96
10. Alia L, M. Pettini, I. Casorelli, L. Vece, D. Passali. A case of pigmented odontogenic cyst of jaw. *Ann. Otorinolaryngology*. 2004, 4, 11
11. Alia L: Loss of the expression of CD44 protein family in bladder cancer  
1<sup>o</sup> Congress of Oncology of Kosova. 2004
12. Alia L: Influence of Morphometric Parameters and Etiopathologic Factors (HPV Infections) in the Behaviour of Oesophageal Squamous Cell Carcinoma in High Risk Area of China. 1<sup>o</sup> Congress of Oncology of Kosova. 2004
13. Alia L, S. A. Tripodi: Cytokeratin expression patterns as an indicator of tumour progression in Oesophageal squamous cell carcinoma. 1<sup>o</sup> Congress of Onc. Kosova 2004.
14. Alia L: Clinical and Morphological Aspects of Chronic Obstructive Lung Disease. *International Congress of Pneumology*. 26 – 27 May 2005 Prishtina – Kosova.
15. Alia L, Antonio Tripodi S, M. Cintonino, R. Santopietro, S. Bartolemei, F. Chang, Ether M. Villiers, S. Syrjanen, Q. Shen, Tosi P. K. Syrjanen, Quantitative Image Analysis of Oesophageal Squamous Cell Carcinoma from the High – Incidence Area of China, with Special Reference to Tumour Progression and Papillomavirus (HPV) Involvement. *Anticancer Research*. 2000, 20, 3855
16. Allred DC, Harvey HM, Berardo MD, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998; 11:155-168.
17. Arias E, Smith BL: Deaths: preliminary data for 2001 year. *Natl. Vital. Stat. Rep*. 2003; 51: 1 - 4
18. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Hum Pathol*. 1993;24:689-690.
19. Ameisen, J.C. The origin of programmed cell death. *Science*. 1996; 272, 1278-1279
20. Baak JPA. Mitosis counting in tumors. *Hum Pathol*. 1990;21:683-685.
21. Baggiolini M, et al.: Interleukine-8 and the chemokine family. *Intern. Journ. Immun-Pharmacology*. 1995; 17: 103 - 106
22. Bain BJ, Clark DM, Lampert IA. Bone Marrow Pathology. 1993. Blackwell Scientific Publications, London Edinburgh Boston Melbourne Paris Berlin Vienna
23. Baron, Samuel. Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch; c1996.
24. Bartek J, Lukas J: Mammalian G1 and S phase checkpoints in response to DNA damage. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2001; 13: 738 – 743.
25. Bates DO, et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth Factors. *Journ. Anatom*. 2002; 200: 581 – 589
26. Belka C, et al. Radiation induced CNS toxicity – molecular and cellular mechanisms. *Brit. Journ. Cancer*. 2001; 85: 1233 - 1237
27. Bellamy COC, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol*. 1993; 24: 16
28. Benigni A, Coma D, Zoja C, Longaretti L, Gagliardini E, Perico N, Coffman T M, Remuzzi



- G Targeted deletion of angiotensin II type 1A receptor does not protect mice from progressive nephropathy of overload proteinuria. *J Am Soc Nephro.* 2004; 15: 2666-2674
29. Benigni A, Perico N, Remuzzi G. The potential of endothelin antagonism as a therapeutic Approach Expert Opin Investig Drugs. 2004; 13: 1419-1435
30. Bick R.L.: Disseminated Intravascular Coagulation. Objective Laboratory Diagnostic Criteria and Guidelines for Management. *Clin Labor. Med.* 1994; 14, 729 - 733
31. Bidoggia, H., Maciel,JP., Capalozza, N., Mosca, S., Blaskey, EJ., Valverde, E., Bertran, G., Bonadonna e Robustelli Dellecuna. *Medicina Oncologica*. VI Edizione, Masson 1999: Cap 9 "Modalità di diffusione dei tumori".
32. Bisno AL, & al. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect. Dis* 2003; 191
33. Bitri P. Patologjia morfologjike. Botimi I-re. Tirane 1966
34. Bitri P. Patologjia morfologjike, Botimi i II-te. Tirane 1975
35. Bitri P e bp. Anatomia patologjike. Tekst per studentet e mjekesise. Bot. I-re. Tirane 1981
36. Bitri P. Patologjia morfologjike: Korrelime morfoklinike – per mjeket kliniciste. Tirane 1985
37. Bitri P, Sh Subashi, A. Santo, G. Cerga, L. Alia, F. Harito, Sh. Kadare, Xh. Harasani. Anatomia patologjike. Tekst per studentet e mjekesise. Bot. II-te. Vol 1, Vol 2, Tirane 1996
38. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition. *Int J Cancer.* 1995; 62; 382-385.
39. Bowles, JT. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Med. Hypothesis.* 1998; 51, 179 - 221.
40. Boxer G.J, et aal.: Polymorphonuclear leucocyte function. *Hosp. Pract.* 1985; 20: 69 – 71
41. Bretscher A et al. ERM proteins and merlin: integrators of the cell kortex. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002; 3: 586 - 590
42. Brouwer A, Wisse E, Knook DL: Sinusoidal endothelial cells and perisinusoidal fat-storing cells. In Arias IM, Jakoby WB, Popper H (eds): *The Liver: Biology and Pathobiology*, 2nd ed. New York, 1988, Raven Press. pp 665 - 682.
43. Brown T. A. Genomes. 2 ediz. Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers Ltd; 2002.
44. Brown T.W, et al. The fragile X syndrome. *Ann. New York. Accad Scien* 1986; 477, 129
45. Bruce Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter: *Molecular Biology of The Cell*. 4<sup>th</sup> ediz. New York, Gorlaan Publishing 2004
46. Burrell R.: Human Response to Bacterial Endotoxine. *Circ. Shock.* 1994; 43: 137 – 140
47. Caine GJ. Et al: The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2003; 4: 465 – 468.
48. Calderone RA, Fonzy W: Virulence factors of *Candida Albicans*. *Trends Microbiol.* 2000; 9; 327
49. Cerwenka A, Lamier LL.: Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 14
50. Choi SH, Barsky SH, Chang HR.: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping In the early breast cancer. *Brest Journ.* 2003; 9: 153 - 155
51. Cicchetti G, Allen PG, Glogauer M.: Chemotactic signaling pathways in neutrophils: from receptor to actin assembly. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2002; 13, 20 - 23
52. Cintonino M, S. Antonio Tripodi, R. Santopietro, L. Alia, S. Bartolemei, A. Perrone, F. Chang, Ether Michel de Villiers, S. Syrjanen, Q. Shen, P. Tosi, K. Syrjanen. "Human Papilloma Virus Infections in the Pathogenesis of Oesophageal Cancer in High Risk Area of CHINA". FINAL PROGRESS REPORT for the International Study: Contract #3-CT 94: Life Sciences and Technology for Developing Countries (STD3) (European Commission: September 1, 1996 – August 31, 1997). Geneve 1998
53. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2003; 107: 363 – 370.
54. Collod-Beroud G, Bioleau C: Marfan syndrome in the thierd millenium *Europ. Journ. Hum Genet.* 2002; 10: 673 - 680
55. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (1994) Robbins Pathologic Basis of Disease. Saunders Co., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo
56. Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, et al. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol.* 1998; 11:134-139.
57. Cooper, Geoffrey M. The Cell – Molecular Approach. Sunderland (MA): 2000.
58. Covens A. Sentinel lymph node. *Cancer.* 2003; 97: 2945 – 2950
59. Cox AD, Der J: RAS family signaling: therapeutic targeting. *Cancer Biol. Ther.* 2002;1:599
60. Cramer T et al: HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell.* 2003; 112
61. Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, Ferretti S, Guzzinati S, Ross S: Epidemiology & Prevention: Cancer Trends in Italy: figures from the Cancer Register 2004.
62. Damia G, Brogini M Improving the selectivity of cancer treatment by interfering with cell response pathways *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2550 – 2559
63. Dean Laura, Mc Entyre J. R.: The Genetic Landscape of Diabetes (Internet). Bethesda. National Library. NCBI. Jun 2004
64. Denk H, Stumpfer C, Zatloukal K: Mallry bodies rivisted. *Journ Hepatol.* 2000; 32: 689



65. Devlin. *Biochimica con aspetti clinici*. 2000, III ed. ital. dalla IV ed americ., Ed. Idelson Gnocchi: Capitolo 13 "Correlazioni metaboliche". D'Incalci M, Dulbecco R. Introduction to the special issue "gene transcription and cancer, from the Genome Project to practical achievements". *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2535-2536
66. Dray A.: Inflammatory mediators of pain. *Brit. Journ. Anaestology*. 1995; 75: 125 - 131
67. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Phys. Rev*. 2002, 82, 47
68. Dustin ML, Springer TA.: Lymphocytes function associated antigen-1 (LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is one of the least 3 mechanisms for Lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells. *Jour. Cell. Biol* 1988; 107: 321 – 330
69. Eisenman RN: Deconstructing myc. *Genes. Dev*. 2001; 15: 2023 - 2023
70. Engelberg-Kulka, H., and Glaser, G. Addition modules and programmed cell death and antideath in bacterial cultures. *Annu. Rev. Microbiol*. 1999; 53, 43-70.
71. Farber JL. Mechanisms of Cell Injury by Activated Oxygen Species. *Environ Health Perspective*. 1994; 102 (supplement 10): 17 - 21
72. Fernandez E, La Vecchia C, Gonzalez JR, Lucchini F, Negri E, Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2005; 41: 430 - 437
73. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin. Oncol*. 2002; 29: 10
74. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med*. 2003; 9: 669 - 672
75. Fidler IJ: The pathogenesis of cancer metastatic: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat Rev. Cancer*. 2003; 3: 453 - 458
76. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement, *Archive Pathology Lab Med*. 2000; 124: 966
77. Folkman J.: Clinical Applications of Research on Angiogenesis. *New Engl Jour. Med*. 1995; 333: 1757
78. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Sem Oncol*. 2002. 29: 15
79. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Current Opin. Rheumatol*. 2000; 12: 391
80. Fuchs E, Segre JA: Stem cells: a new lease on life. *Cell*. 2000; 100: 143 - 145
81. Galino P.: The inhibitor of tissues factor: factor VII pathay. *Thromb Research*. 2002; 111: 25
82. Gao, L.Y, Abu Kwaik Y.: The modulation of host cell apoptosis by intracellular bacterial pathogens. *Trends in Microbiol*. 2000; 8, 306-313
83. Gennaro V, Finkelstein MM, Ceppi M et al: Mesothelioma and lung tumours attributable to asbestos among petroleum workers. 2000; 37; 275 - 282
84. Glew RH et al.: Lysosomal storage diseases. *Laborat. Invest*. 1985; 53: 250 - 259
85. Gospodarovicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C. Prognostic factors in cancer. 2001; 2nd ediz. UICC.
86. Green D.R. and Reed, J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281, 1309-1312
87. Guyton, *Fisiologia Medica*, Edises, 2002, Roma, IIa ed. it.  
Cap 24." Lo shock circolatorio e basi fisiologiche del suo trattamento"
88. Heeger PS. T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. *Amer. Journ. Transp*. 2003; 3: 525 - 530
89. Heemskerk JW, et al. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb. Hemostas*. 2002; 88: 186 - 190
90. Hirohashi S, Kanai Y: Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. *Cancer Sci*. 2003; 94: 575 - 560
91. Hiyama E, Hiyama K. Telomerase as tumor marker. *Cancer Litterat*. 2003; 194: 221 - 224
92. Hynes RO: Integrins, bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002; 110: 673 – 680.
93. Igney FH, Krammer PH: Death and anti death: tumor resistance to apoptosis. *Nat. Rev. Csancer*. 2002; 2: 277 - 280
94. Ioachim HL. *Lymph Node Pathology*. 2nd Ed. 2004. Lippincott Co., Philadelphia
95. Jamal A, et al.: Cancer statistics – 2003. *CA Cancer Journ. Clin*. 2003; 53: 4 - 12
96. Johnson WE, Desrosier RC: Viral persistence HIV's strategies of immune system evasion. *Annu Rev. Med*. 2002; 53: 449 - 451
97. Johnston RB: Monocytes and macrophages. *New Engl. Journ. Med*. 1988; 318: 747 - 750
98. Joos L, Eryuksel E, Brutsch M.H. Functional genomics and gene microarrays – the use in research and clinical medicine. *Swiss Med. Wkly*. 2003; 133: 31 - 35
99. Joza N, Kroemer G, and all. Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genetic*. 2002; 18: 442 – 450.
100. Kamradt T, Mitchinson NA: Tolerance and autoimmunity. *New Wngl. Journ. Med*. 2001; 344: 655 - 659
101. Kemp SF, Lockey RF.: Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms.



- Journ. Allerg. Clin. Immunol. 2002; 110: 341 - 344
102. Klein G. Epstein-Barr Virus Strategy in Normal and Neoplastic B Cells. *Cell*. 1994; 77: 791
  103. Knudson AG. Cancer genetics. *Amer. Journ. Med Genet*. 2002; 111: 96 - 100
  104. Kobling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissues repair. A new therapeutic concept. *New. Engl. Journ. Med*. 2003; 349: 570
  105. Kozma SC, Thomas G. Regulation of cell size in growth, development and human disease. *Bioessays*. 2002; 24: 65 - 70
  106. Kuan, C-Y., Roth, K.A., Flavell, R.A., Rakic P. Mechanisms of programmed cell death in the developing brain. *Trends in Neurosci*. 2000; 23: 291-297
  107. Kuby, Immunologia. 2001, 2° ed. italiana, sulla IV americana. UTET.
  108. Kumar V, Cotran S. R, Robbins Stanley L. Anatomia Patologica. 1999. Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali - Roma.
  109. Levine JS, Branch DW, Rauch J.: The anti-phospholipid syndrome. *New Engl. Journ Med*. 2002; 346: 752 - 755
  110. Levy DE, et al: Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2002; 3: 369
  111. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. 2003; 348: 247 - 350
  112. Lodish, Harvey, Berk, Arnold; Zipursky, S. Lawrence; Matsudaira, Paul; Baltimore, David; Darnell, James E. *Molecular Cell Biology*. New York: W. H. Freeman & Co.; 1999.
  113. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP: Multiple mutations and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 776 - 780
  114. Ludwig J. New concepts in biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1987; 7: 293-301.
  115. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB: Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Review*. 2002; 15: 194 - 200
  116. Lynch HT, Capelle A. Hereditary colorectal cancer. *New Eng. Journ. Med*. 2003; 349: 919
  117. Maloku H, Manzhuka-Kerliu S, Shala-Begiraj R, Shabani R, Kerliu A.: A quantitative histologic study of the thymus in newborns-our experience. *Archives D'Anatomie et de cytology pathologiques. Clinic. Exper Path. Vol 46, 5-6, P-1124, 1998. Nice. France.*
  118. Maloku H., Manzhuka-Kerliu S., Bytyqi Xh.: The study fatypical adenomatous hyperplasia (AAH) and special BPH in our material. *Pathol. Res. Pract. Jena 193 (1997) 5-6, p88. European Congress of Pathology, Maastricht.*
  119. Malumbres M, Barbacid M: RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat. Rev. Cancer*. 2003; 3: 459
  120. Manzhuka-Kerliu S, Hoxha F, Maxhun M, Zeqir F: Adrenal cortical adenoma in association with Cushing's syndrome-case report. *Virchows Archiv, Vol 443; No3, P-492, 2003.*
  121. Manzhuka-Kerliu S, Kamberaj Xh, Sillamniku S, Kerliu A.: Frequency and morphology of prostate cancer in our material. *Virchows Archiv, Vol 439; No3, P-417, 2001 Berlin. Germany.*
  122. Manzhuka-Kerliu S, Maloku H, Shala-Begiraj R.: The histoenzymatic activity of the thymus in newborns-our experience. *Archives D'Anatomie et de cytology pathologiques. Clinical and experimental pathology. Vol 46, No 5-6, P-1125, 1998. Nice. France.*
  123. Manzhuka-Kerliu S, Shala-Begiraj R, Maloku H., Glasnovic-Horvatic E: Eosinophilia and helminthic infection. *Adriatic Society of Pathology 13<sup>th</sup> International Meeting. P-27, 1998, Rijeka, Croatia.*
  124. Manzhuka-Kerliu S, Maloku H., Glasnovic-Horvatic E., Kerliu A.: The retrospective review of the skin tumors in our material (trichoblastoma vs basal cell carcinoma vs trichoepithelioma). *Adriatic Society of Pathology 13<sup>th</sup> Inter Meeting, 1998, Rijeka, Croatia*
  125. Manzhuka-Kerliu S, Kerliu A., Ahmetaj H., Kamberaj Xh.: The application of immunohistochemistry in our cases of prostate cancer. *Makedonski pregled. Vol 54 (Supl 4), str. 65, 2000. II Congress of the Balcan's Urologists. Struga, Macedonia.*
  126. Manzhuka-Kerliu S., Maloku H., Bytyqi Xh., Kerliu, Glasnovic-Horvatic E.: Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) as a premalignant lesion of prostatic cancer. *Pathol. Res. Pract. Jena 193 (1997) 5-6, p85. European Congress of Pathology, Maastricht.*
  127. Manzhuka-Kerliu S., Glasnovic-Horvatic E., Maloku H.: The frequency of leptomenigitis and its association with other diseases-our experience. *Adriatic Society of Pathology, 12 International Congress, P32., Ostuni (Brindisi), Italy, 1997.*
  128. Manzhuka-Kerliu S., Kryeziu E., Maloku H., Kerliu A.: Prognostic significance of clinical and hematopathological findings in acute leucemias. *Blackwell Science (b), P486. XXI international Congress of the International Academy of Pathology and 12<sup>th</sup> World Congress of Academic and Environmental Pathology, Budapest, Hungary, 1996.*
  129. Marchbanks PA, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New Engl. Journ. Med*. 2002; 346: 2025 - 2030
  130. Mariuzzi G. M. Anatomia Patologica, Correlazione anatomo-clinico. Padova 2006 Piccini



131. McClane BA: Clostridium perfringens enterotoxin and intestinal tight junctions. Trends Microbiol. 2000; 8: 145 - 150
132. Mellor A, et al: Fat embolism. Anaesthesia 2001; 56: 145 - 150
133. Mergner WJ, et al: Cell Death : Mechanisms of Acute and Lethal Cell Injury. Vol. 1°. New York, Field&Wood Medical Publishers. 1990.
134. Michiels C. Endotelial cell function. Journ. Cell Physiol. 2003; 196: 430 - 432
135. Miller WR. Prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer. 1992; 66: 775 - 776.
136. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HE: Tumours of upper aerodigestive tract and ear. Atlas of tumour pathology. AFIP. 2000. 3th series. 54, 60 – 85
137. Mims C: The pathogenesis of Infectious disease. 5<sup>th</sup> ed. San Diego, CA Accad Pres. 2001.
138. Moilanen E, Vapaatalo H.: Nitric Oxide in Inflammation and Immune Responce. Ann. Med. 1995; 27: 359 - 361
139. Mullauer L et al: Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. Mtt. Research. 2001; 488: 211 – 214
140. Muller A, Fishel R: Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC): Cncer. Invest. 2002; 20: 102 - 104
141. Mulvey MA: Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli. Cell Micorbiol. 2002; 257
142. Nakken B, et al.: T-helper cell tolerance to ubiquitous nuclear antigens. Scandim. Journ. Immunol. 2003; 58: 478 - 480
143. Nehlin JO., Skovgaard GL., Bohr VA. The Werner syndrome. A model for the study of aging. Ann. N.Y.Acad. Sci. 2000; 908, 167-179.
144. Nelson BH: Interleukin-2 signaling and maintenance of self-tolerance. Cuurent Dir. Autoimmun. 2002; 5: 92 - 95
145. Nigg EA.: Cyclin-Dependent Protein Kinases: Key Regulators of the Eukaryotic Cell Cycle.Bioessays: 1995; 17: 471 - 475
146. Nussey, S.S. and Whitehead, S.A. Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford, UK.BIOS Scientific Publishers, Ltd; 2001.
147. Ocana-Morgner C, Mota MM, Rodriguez A: Malaria blood stage supression of liver stage immunity by dendritic cells. Journ. Exp. Med. 2003; 197: 143 - 149
148. Onel K, Corden-Cardoc C: MDM2 and prognosis. Mol. Cancer Research. 2004; 2: 1-5
149. Padera TP, et al.: Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. Science. 2002; 296: 1883 - 1890
150. Pardo Mindan F. J.: Anatomia Patologica. Emsi – Roma. 2004
151. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL: Comparability and Quality Control in Cancer Registration. Lyon. IARC, Technical Report. 19. 1994
152. Parkin DM: Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol. 2001; 2: 533 - 541
153. Pepys MB: Pathogenesis, diagnosis and treatement of systemic amyloidosis. Phyllos. Trans. R. Soc London B. Biol. Science. 2001; 356: 203 – 205
154. Pierce KL, et al: Seven-transmembrane-receptors. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2002; 3: 369
155. Pierotti B, Altieri A, Talamini R, Montella M, Tavani A, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C.: Lifetime physical activity and prostate cancer risk. Int J Cancer 2005; 114: 639-342
156. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E, Piatto P G, La Vecchia C Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. Br J Cancer 2005; 92: 580 - 586
157. Pisani P, Bray F, Parkin DM: Estimate of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Internat. Journ. Cancer. 2002; 97: 72 - 77
158. Pope CA: Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: Biologic mechanisms and who's at risk? Environ Health Perspect. 2000; 108 (suppl 4): 13 - 15
159. Premack BA, Achall TJ.: Chemokine receptors: Gateways to Inflammation and Unfection. Natur. Med. 1996; 2: 1174 - 1177
160. Rammense H-G, Protein surgery. Science 2004; 427: 202 - 204
161. Rand JH: The antiphospholipid syndrome. Ann Rev Med. 2003; 54: 409 - 410
162. Reinolds RM, et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type I. Lancet. 2003; 361: 1552 – 1554
163. Reya T, et al: A role of WNT signalling in self renewal of haematopoetic stem cells. Nature. 2003; 423: 409-412
164. Rigolio R, Miloso M, Nicolini G, Villa D, Scuteri A, Simone M, Tredici G. Resveratrol interference with the cell cycle protects human neuroblastoma SH-SY5Y cell from paclitaxel-induced apoptosis Neurochem International 2005; 46: 205 - 211
165. Ritter CA, Artega CL.: The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase: a promissing therapeutic target in solid tumours. Semin. Oncol. 2003; 30: 3 - 8
166. Robins S & Cotran R. Pathologic Basis of Diseases, Eighth Edition 2009.
167. Robbins Stanley L. Le basi patologiche delle malattie. 6° edizione, 2000, Piccini.
168. Robins and Cotran. Le basi Patologiche delle Malattie. 7° Edizione, Elsevier. 2005



169. Robins and Kumar. Anatomia Patologica. Emsi Roma, Ult – Ediz. 2006
170. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. Clin Allerg. Immunol. 2002; 16: 43-45
171. Roberts JM, Sherr CJ. Bared essentials of CDK2 and Cyclin E. Nat Genet. 2003; 35: 9 - 11
172. Romagnani S. Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. Mol. Immunol. 2002; 38: 881 - 885
173. Rosai, J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. New York. 2004
174. Rubin E, Farber JL (1994) The Gastrointestinal Tract. Ed: Rubin E, Farber JL, Pathology, 2nd Ed., pag 618. Lippincott Co., Philadelphia.
175. Rubin E. Patologia – Fondamenti clinicopatologici in Medicina. Ambrosiana, Milano 2006
176. Ruiz-Irastorza G et. Al.: Systemic Lupus erythematosus. Lancet. 2001; 357: 1027 - 1030
177. Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte mediated cytotoxicity. Ann. Rev. Immunol. 2002; 20: 323
178. Sattler M, Griffin JD: Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogen. Semin. Hematol. 2003; 40: 4 - 9
179. Sato N et al.: Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of WNT signaling by a pharmacological GSK-3 specific inhibitor. Nature Med. 2004; 10: 55 - 60
180. Scarpino S, Di Napoli A, Tarabozetti G, Cancrini A, Ruco L P. Hepatocyte growth factor (HGF) downregulates thrombospondin 1 (TSP-1) expression in thyroid papillary carcinoma cells. J Pathol. 2005; 205: 50-56
181. Schwartz RH: T-cell anergy. Ann Rev Immunol. 2003. 21: 305 - 307
182. Scorrano L, Korsmeyer SJ. Mechanisms of cytochrome C related by proapoptotic BCL-2 family members. Biochem. Biophys. Res Commun. 2003; 304: 5736 - 450
183. Seeley HF.: The pathophysiology of haemorrhagic shock. Brit. J. Hosp. Med. 1987; 37: 14
184. Sherr CJ, McCormick F: The RB and p53 pathways in cancer. Cncr Cell. 2002; 2: 103
185. Sherr CJ.: The INK4a/ARF network in tumour suppression. Nat. Rev Mol Cell Biol. 2001; 2: 731 - 733
186. Shevach EM: CD4+ CD25+ suppressor T cells: more question than answers. Nat. Rev. Immunol. 2002; 2: 389 - 391
187. Shiio Y et al.: Quantitative proteomic analysis of Myc oncoprotein function. EMBO J. 2002; 21: 5088 - 5090
188. Shiloh Y. ATM and related protein-kinase: safeguarding genome integrity. Nat. Rev Cancer. 2003; 3: 155 - 160
189. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Cancer. 2003; 90: 2740 - 2741.
190. Sobin LH, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2002: 131-141.
191. Sorzano L and all. Mechanisms of cytochrome release by proapoptotic BCL-2 family members. Biochem. Biophys. Res Commun. 2003, 304: 437 - 440
192. Stephensen CB: Vitamin A, infection and immune function. Ann. Rev. Nutr. 2001; 21: 167
193. Stevenson M: HIV-1 pathogenesis. Nat Med 2003; 9: 853 - 855
194. Stuart BW and Kleihues P. World Cancer Report. Lyon, IARC. Press 2003.
195. Thackray H, Tiffit C: Foetal alcohol syndrome. Pediatr. Review. 2001; 22(2): 47 - 50
196. Thorley –Lawson DA, Gross A: Mechanisms of disease: persistence of Epstein-Barr Virus and the origins of associated lymphomas. New Engl. Journ. Med. 2004; 350: 1328 - 31
197. Thurlbeck WM (1988) Pathology of the Lung. Thieme Medical Pub., Stuttgart New York
198. Tobin DJ., Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. Exp. Gerontology. 2001; 36, 29-54.
199. Tracey KJ, Cerami A.: A Tumour Necrosis Factor, Cytokines and Disease. Annu. Review Cell. Biology. 1993; 9: 317 - 320
200. Triantafyllou M, Triantafyllou K: Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS activation cluster. Trends Immunol. 2002; 23: 301 - 303
201. Trotman LC, Pandolfi PP: PTEN and p53: who will get the upper hand? Cancer Cell. 2003; 3: 97 - 100
202. Trump BF, Berezsky IK.: Calcium-mediated Cell Injury and Cell Death. FASEB Journ. 1995, 9: 219 - 222
203. Tsuji S et al.: A mutation in human glucocerebrosidase gene in neuropathic Gaucher's disease. New Engl. Journ Med. 1987; 316: 570 - 574
204. Tsukamoto H, Lu SC: Current concepts on the pathogenesis of alcoholic liver injury. FASEB. Journ. 2001; 15: 1335 - 1140
205. UICC. Strategie di prevenzione dei tumori e prove di efficacia. Un manuale dell'UICC per l'Europa. 2004. 9 - 140
206. Underhill DM, Ozinsky A.: Phagocytosis of microbes: complexity in action.



- Ann. Rev. Immunol. 2002; 20: 825 – 830
207. Uptain SM, Lindquist S: Prions as protein-based genetic elements.  
Annu. Rev. Microbiol. 2002; 56: 703 – 706
208. Urban JF. Jr, Noben Trauth N, Schopf L, Madden KB, Finkelman FD: Cutting edge: IL-4 receptor expression by non-bone marrow-derived cells is required to expel gastrointestinal nematode parasites. *Journ. Immunol.* 2001; 167: 6078 - 6080
209. Van Hinsberg VW et al. Intracellular signalling involved in modulating endothelial barrier Function. *Journ. Anatom.* 2002; 200: 549 - 551
210. Verna RP.: Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obst Gyn Surv.* 1995; 50: 542
211. Veronesi U. I tumori della mammella. Milano. 2003; 122 - 144
212. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM, Pathogenesis and treatment of graft – versus – Host disease after bone marrow transplant. *Annu. Rev. Med.* 2003; 54: 29 - 31
213. Vousden KH, Lu X: Live or let die: the cell's response to p53. *Nature Rev Cancer.* 2002; 2: 594
214. Weber KT, et al.: Connective Tissue and Repair in the Heart. Potencial Regulatory Mechanisms. *Ann. New York Accademy of Science.* 1995; 752: 286 - 288
215. Weinberg JM.: The Cell Biology of Ischemic Injury. *Kidney International.* 1991; 39: 476 - 480
216. Welsh MJ, Smith AE.: Cystic fibrosis. *Sienc. Amer.* 1995; 273: 52 – 60
217. White S, Rosen A.: Apoptosis in systemic lupus erythematosus.  
*Current Opin. Rheumat.* 2003; 15: 557
218. Wiencke JK, Kelsey KT: Teen smoking, field cancerization, and a “critical period” hypothesis for lung cancer susceptibility. *Environ Health Perspect.* 2002; 110: 555
219. Willard HF: Tales of chromosome. *Nature.* 2003; 423: 810
220. Willet WC, Stampfer MJ: What vitamins should I be taking, Doctors.  
*New Engl. Journ. Med.* 2001; 345: 1819 - 1821
221. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Wiley-Liss; 2003.
222. Yewdell JW, Hill AB: Viral interference with antigen presentation.  
*Nat. Immunol.* 2002; 3: 1019 - 1020
370. Yeowell HN, Walker LC: Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the cilinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI.  
*Mol. Genet. Metab.* 2000; 71: 212 - 214
223. Younes M, Henson DE, Ertan A, Miller CC: Incidence and survival trends of oesophageal carcinoma in the Unites States. Racial and gender differences by histological type. *Scandinave Journ. Gastroenerology.* 2000; 37: 1359 – 1365
324. Young D, Hussell T, Dougan G. Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 1026 – 1030.
225. Yu Y, et al: Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein six-1 as key metastatic regulators.  
*Nature Medicine.* 2004; 10: 175
226. Zakhour H, Wells C. 1999. Diagnostic citopathology of the brest. Churchill Levingston.
227. Zamzami N, Kroemer G: Apoptosis: mitochondrial membrane permeabilization.  
*Curr. Biol.* 2003; 13: R71.
228. Zaret KS: Hepatocyte differentiation: from the endoderm and beyond.  
*Current. Opinion. Genet. Dev.* 2001; 11: 568 – 570
229. Zhang W, Li J, Mc Manus DP: Concepts in Immunology and Diagnosis of Hydatid disease  
*Clin Microbiol. Review.* 2003; 16: 18 - 20
230. Zheng T, Mayne ST, Holford TR, et al. Time trend and age period cohort effects on incidence of oesophageal cancer in Connecticut. 1992; 3: 481 – 492
231. Zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: from basic sudies to clinical application.  
*Nat. Rev. Cancer.* 2002; 20: 71 – 73.



